

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Cancer du sein *in situ*

COLLECTION
Recommandations & référentiels

RECOMMANDATIONS
DE PRISE EN CHARGE SPÉCIALISÉE
CARCINOME CANALAIRE *IN SITU*
ET CARCINOME LOBULAIRE *IN SITU*
DIAGNOSTIC, PRISE EN CHARGE
THÉRAPEUTIQUE ET SURVEILLANCE

DESTINÉ A L'USAGE
DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ



SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE SÉNOLOGIE
ET DE PATHOLOGIE MAMMAIRE



Cette publication fait partie de la collection :

Recommandations & référentiels

éditée par l'Institut National du Cancer, agence sanitaire et scientifique chargée de coordonner la politique de lutte contre le cancer en France.

Ce document est téléchargeable gratuitement sur le site :

www.e-cancer.fr

Ces Recommandations pour la pratique clinique ont été élaborées en partenariat avec la Société française de sénologie et de pathologie mammaire.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'INCa est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été édité en octobre 2009. Il peut être demandé à l'adresse suivante :

Institut National du Cancer (INCa)

Publication - Diffusion

52, avenue André Morizet - 92513 Boulogne-Billancourt Cedex

diffusion@institutcancer.fr

Tél. : 01 41 10 50 00 - Fax : 01 41 10 50 20

© 2009. Institut National du Cancer (INCa)

TABLE DES MATIÈRES

CONTEXTE ET OBJECTIFS	5
MÉTHODE	6
SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS	8
Stratégie diagnostique devant une anomalie mammaire radiologique ou clinique	8
Prise en charge thérapeutique d'un carcinome canalaire <i>in situ</i>	9
Prise en charge thérapeutique de la récurrence d'un carcinome canalaire <i>in situ</i> traité	10
Prise en charge thérapeutique d'un carcinome lobulaire <i>in situ</i>	11
Surveillance des cancers du sein <i>in situ</i> traités	12
CARCINOME CANALAIRE <i>IN SITU</i> : DIAGNOSTIC	13
RECOMMANDATIONS.....	13
ARGUMENTAIRE.....	15
1. Résultats de la sélection bibliographique	15
2. Examen clinique	15
3. Imagerie médicale	16
4. Prélèvements biopsiques.....	18
5. Discussion	19
CARCINOME CANALAIRE <i>IN SITU</i> : PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE.....	24
RECOMMANDATIONS.....	24
ARGUMENTAIRE.....	26
1. Résultats de la sélection bibliographique	28
2. Efficacité thérapeutique des traitements	32
3. Facteurs pronostiques de la récurrence.....	36
4. Discussion	41
CARCINOME CANALAIRE <i>IN SITU</i> : SURVEILLANCE	44
RECOMMANDATIONS.....	44
ARGUMENTAIRE.....	45
1. Résultats de la sélection bibliographique	45
2. Synthèse des données de la littérature	45
3. Conclusion et discussion	45

CARCINOME CANALAIRE <i>IN SITU</i> : PRISE EN CHARGE DE LA RÉCIDIVE	48
RECOMMANDATIONS.....	48
ARGUMENTAIRE.....	49
1. Résultats de la sélection bibliographique	49
2. Synthèse des données de la littérature	49
3. Commentaires cliniques et méthodologiques	50
4. Conclusion	50
5. Discussion	50
CARCINOME LOBULAIRE <i>IN SITU</i> : PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE	51
RECOMMANDATIONS.....	51
ARGUMENTAIRE.....	53
1. Résultats de la sélection bibliographique	54
2. Synthèse des données de la littérature	54
3. Commentaires cliniques et méthodologiques	54
4. Conclusion	54
5. Discussion	54
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	56
GROUPE DE TRAVAIL ET GROUPE DE RELECTURE.....	62

CONTEXTE ET OBJECTIFS

Parmi les cancers du sein *in situ*, on distingue les carcinomes canauxiaux *in situ* (CCIS) et les carcinomes lobulaires *in situ* (CLIS).

Les carcinomes canauxiaux *in situ* (CCIS) représentent 85 % à 90 % des cancers du sein *in situ* soit approximativement 15 à 20 % des cancers du sein avec une incidence de 7 à 8 000 nouvelles patientes par an. Leur incidence est en augmentation du fait de la généralisation du dépistage notamment dans le cadre du programme national de dépistage organisé qui a pour conséquence une augmentation du nombre de CCIS détectés par mammographie. Ainsi parmi l'ensemble des cancers du sein dépistés dans le cadre du programme de dépistage organisé, 15,4 % des cas incidents étaient des cancers *in situ* en 2006, contre 14,5 % en 2004¹. Malgré un bon pronostic avec une survie globale à 10 ans supérieure à 95 %, le taux de récurrence invasive peut atteindre 13 % selon le traitement [BIJKER2006] [LEE2006] [VIANI2007]. L'objectif de la prise en charge thérapeutique initiale est donc d'assurer une exérèse complète afin d'éviter l'évolution des lésions résiduelles vers une forme invasive.

La définition de recommandations de prise en charge des patientes atteintes de CCIS représente donc un réel enjeu de santé publique au regard de la fréquence de ces cancers, de leur incidence en augmentation et de l'importance d'une prise en charge initiale de qualité.

Les carcinomes lobulaires *in situ* (CLIS) représentent environ 10 à 15 % des cancers du sein *in situ* soit approximativement 0,5 à 3,8 % de l'ensemble des cancers du sein [ANDERSON2002] [LI2002]. Le CLIS est un cancer moins fréquent néanmoins une analyse de neuf registres de la base *Surveillance epidemiology and end results* (SEER) (qui représentent environ 11 % de la population américaine) sur la période 1978-1998 a montré une multiplication par quatre de l'incidence globale des CLIS sur 20 ans aux Etats-Unis [LI2002]. Du fait de cette relative rareté, la prise en charge est actuellement très peu standardisée.

La définition de recommandations de prise en charge des patientes atteintes de CLIS permet de faire un état des connaissances relatives à ce sujet. Elle a pour objectif d'identifier et de faire connaître les bonnes pratiques sur la base des données aujourd'hui disponibles.

*Les présentes recommandations actualisent les recommandations pour la pratique clinique de prise en charge des patientes atteintes d'un cancer canalaire *in situ* élaborées en 2005 [CUTULI2005]. Elles les complètent par une élaboration de novo de recommandations de prise en charge des patientes présentant un carcinome lobulaire *in situ*.*

Ces recommandations pour la pratique clinique sont destinées aux médecins impliqués dans la prise en charge des patientes atteintes de ces cancers.

Ce document ne couvre pas la prise en charge du cancer du sein invasif ou micro invasif. Il ne comporte pas d'évaluation médico-économique des stratégies recommandées.

¹ Programme du dépistage du cancer du sein en France : résultats 2006
http://www.invs.sante.fr/publications/2009/plaquette_depistage_cancer_sein_2006/depistage_cancer_sein_2006.pdf

MÉTHODE

La méthode d'élaboration et d'actualisation des recommandations repose :

- sur l'analyse critique des meilleures données scientifiques disponibles permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature (voir Niveaux de preuve ci-dessous)
- et sur l'avis argumenté des experts au sein d'un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des modes d'exercice et des disciplines concernées par la prise en charge des patients atteints de cancer.

L'analyse critique de la littérature a porté sur 37 articles publiés entre 2003 et 2008 pour le carcinome canalaire in situ et 12 articles publiés entre 1990 et 2008 pour le carcinome lobulaire in situ. D'autres références bibliographiques présentant un intérêt clinique qui permet d'éclairer la formulation des recommandations ont été incluses dans les chapitres de discussion. Le groupe de travail s'est réuni à 3 reprises entre le 16 octobre 2008 et le 9 septembre 2009. La relecture nationale auprès d'experts mobilisés notamment par les réseaux régionaux de cancérologie, a été réalisée en juillet 2009 à l'aide d'une grille de lecture basée sur la grille AGREE2. Les commentaires ont été analysés et la traçabilité des modifications engendrées a été assurée (cf. annexes 7 et 8).

Deux niveaux de gradation pour la formulation des recommandations sont proposés :

- Par défaut, la recommandation formulée est l'attitude clinique reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence par les experts.
- Si une attitude clinique a été jugée acceptable sur la base des données de la littérature et de l'avis des experts mais n'est pas reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence, il est indiqué qu'elle peut être discutée.

Les recommandations contribuent à l'élaboration de la stratégie thérapeutique discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire et proposée à la patiente. Ainsi la mise en œuvre des recommandations tient compte de la situation particulière de la patiente et de l'expression de ses préférences. La participation à des essais cliniques doit être encouragée en particulier en l'absence d'attitude clinique de référence.

Ces recommandations pour la pratique clinique sont accessibles gratuitement sur Internet (www.e-cancer.fr) sous forme :

- d'un rapport intégral présentant l'ensemble des références bibliographiques, leur analyse et les conclusions sur lesquelles se basent les recommandations pour la pratique clinique établies ;
- d'une version abrégée présentant uniquement les recommandations pour la pratique clinique.

Un document annexe, également disponible sur Internet (www.e-cancer.fr), regroupe les tableaux d'extraction des résultats des études sélectionnées, la description de la stratégie de recherche bibliographique et du processus de sélection des références, les grilles d'analyse critique de la littérature et le résultat du processus de relecture nationale.

²AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. Qual Saf Health Care 2003;12(1):18-23.

Niveaux de preuve

Le niveau de preuve correspond à la cotation des données de la littérature sur lesquelles reposent les recommandations formulées. Il est fonction du type et de la qualité des études disponibles (voir annexe 6) ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats ; il est spécifié pour chacune des méthodes/interventions considérées selon la classification suivante :

Niveau A	Il existe une (des) méta-analyse(s) « de bonne qualité » ou plusieurs essais randomisés « de bonne qualité » dont les résultats sont cohérents.
Niveau B	Il existe des preuves « de qualité correcte » : essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2). Les résultats de ces études sont cohérents dans l'ensemble.
Niveau C	Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique ou leurs résultats ne sont pas cohérents dans l'ensemble.
Niveau D	Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas.

SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS

STRATEGIE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE ANOMALIE MAMMAIRE RADIOLOGIQUE OU CLINIQUE

→ DÉCOUVERTE D'UNE ANOMALIE RADIOLOGIQUE LORS D'UN DÉPISTAGE ORGANISÉ (OU INDIVIDUEL) (90% des cas)

1. Examen clinique
2. Imagerie
 - ✓ Mammographie et échographie bilatérales.
 - ✓ Si facteur de risque * : l'IRM mammaire peut être discutée.
3. Histologie
 - ✓ Si ACR 4 et 5⁺: prélèvement biopsique systématique.
 - ✓ Si ACR 3⁺ : la réalisation d'un prélèvement biopsique peut être discutée.

→ DÉCOUVERTE D'UNE ANOMALIE CLINIQUE (10% des cas) MASSE PALPABLE, ÉCOULEMENT SERO-SANGLANT, MALADIE DE PAGET

EN CAS DE MASSE PALPABLE

1. Examen clinique
2. Imagerie
 - ✓ Mammographie et échographie bilatérales.
3. Histologie Prélèvement biopsique systématique.

EN CAS D'ÉCOULEMENT SERO-SANGLANT

1. Examen clinique
2. Imagerie
 - ✓ Mammographie et échographie bilatérales.
 - ✓ Si facteur de risque * : l'IRM mammaire peut être discutée.
 - ✓ Pas de galactographie.
3. Histologie Pyramidectomie chirurgicale

EN CAS DE MALADIE DE PAGET

1. Examen clinique
2. Imagerie
 - ✓ Mammographie et échographie bilatérales.
 - ✓ Si absence d'anomalie mammographique et/ou échographique: IRM mammaire.
3. Histologie Biopsie cutanée mamelonnaire.

MODALITÉS TECHNIQUES DU PRÉLÈVEMENT BIOPSIQUE :

En cas de calcifications :

- macrobiopsie par voie percutanée utilisant un système à aspiration
- microbiopsie par voie percutanée si macrobiopsie techniquement non réalisable

En cas de masses palpables et radiologiques :

- microbiopsie par voie percutanée

Si impossibilité technique de réaliser une biopsie percutanée :

- biopsie chirurgicale

* Selon la classification en catégories BI-RADS de l'American College of Radiology (ACR) (modifiées par l'ANAES en février 2002).

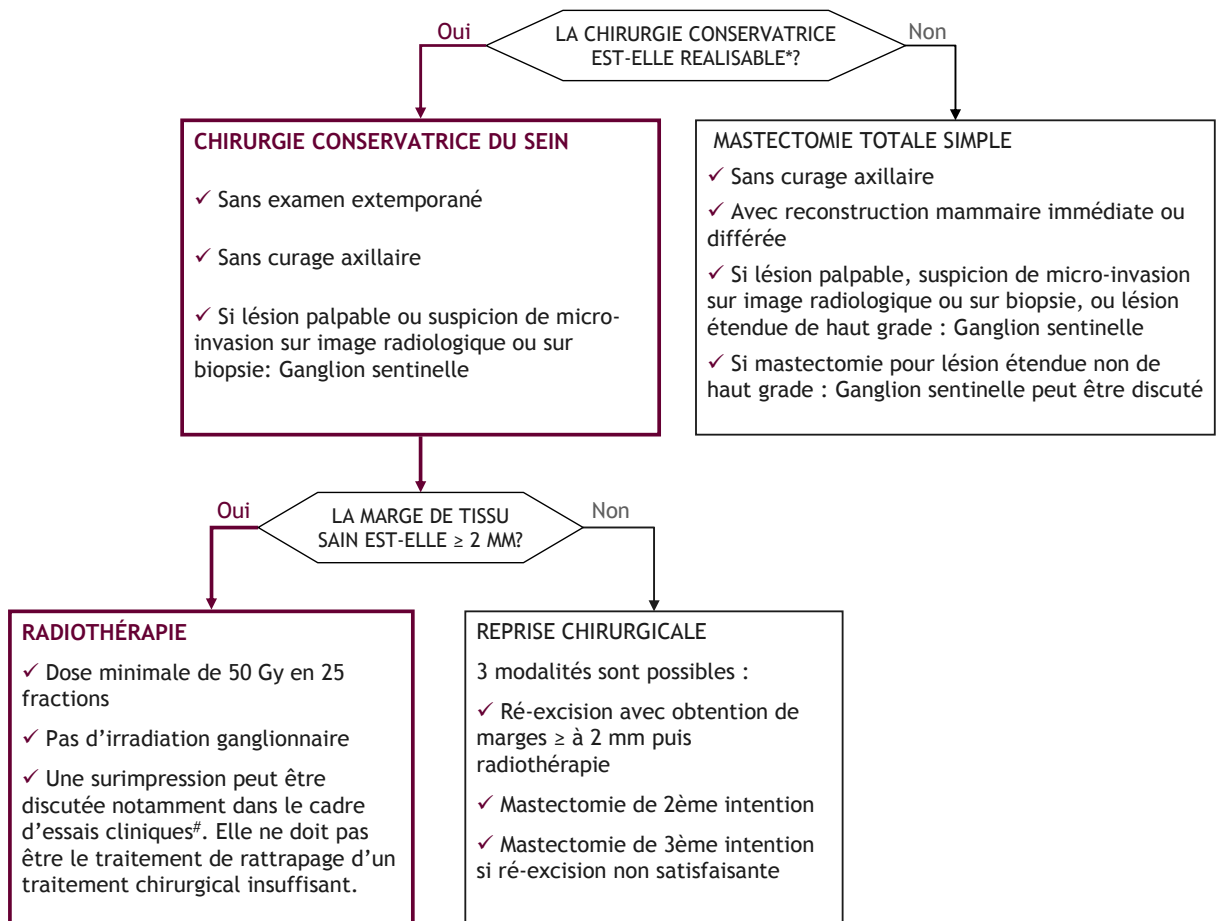
* Haut risque de type génétique, sein de classe de densité 4, irradiation thoracique antérieure

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE D'UN CARCINOME CANALAIRE *IN SITU*

Le diagnostic de CCIS est fait sur l'examen anatomopathologique d'un prélèvement biopsique.

Le traitement de première intention, quand il est réalisable, est un **TRAITEMENT CONSERVATEUR REPOSANT SUR LA CHIRURGIE CONSERVATRICE DU SEIN ASSOCIÉE À UNE RADIOTHÉRAPIE**

*La chirurgie conservatrice est dite réalisable si elle permet l'obtention de berges saines, garantit un résultat esthétique et que la patiente l'accepte.

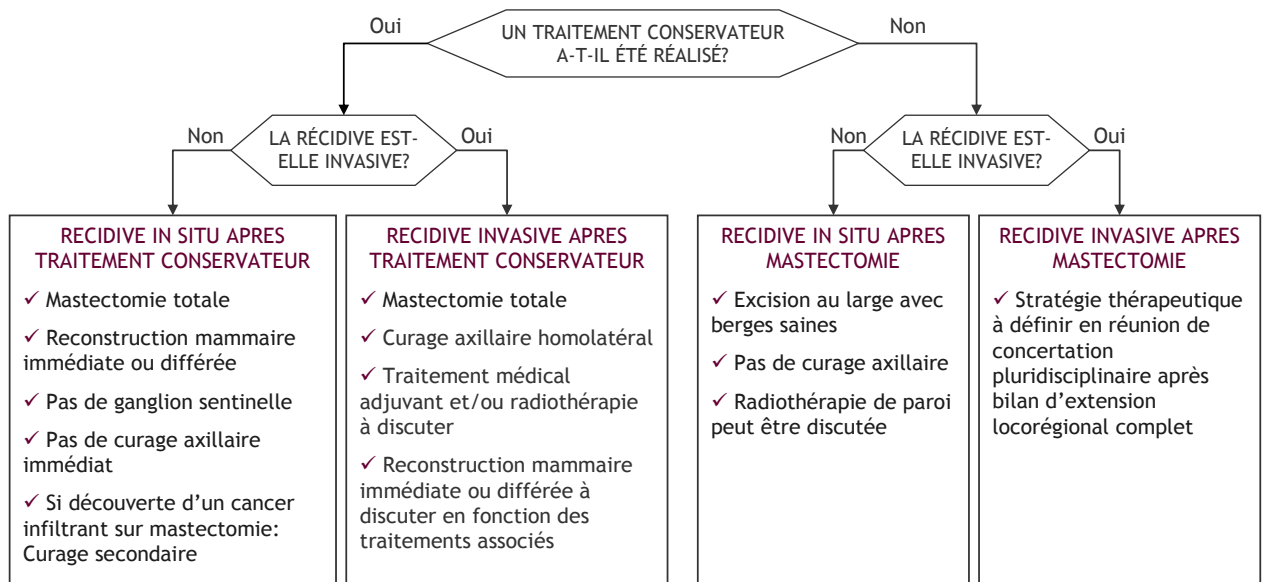


#Registre des essais cliniques publié sur le site de l'INCa www.e-cancer.fr

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA RECIDIVE D'UN CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* TRAITÉ

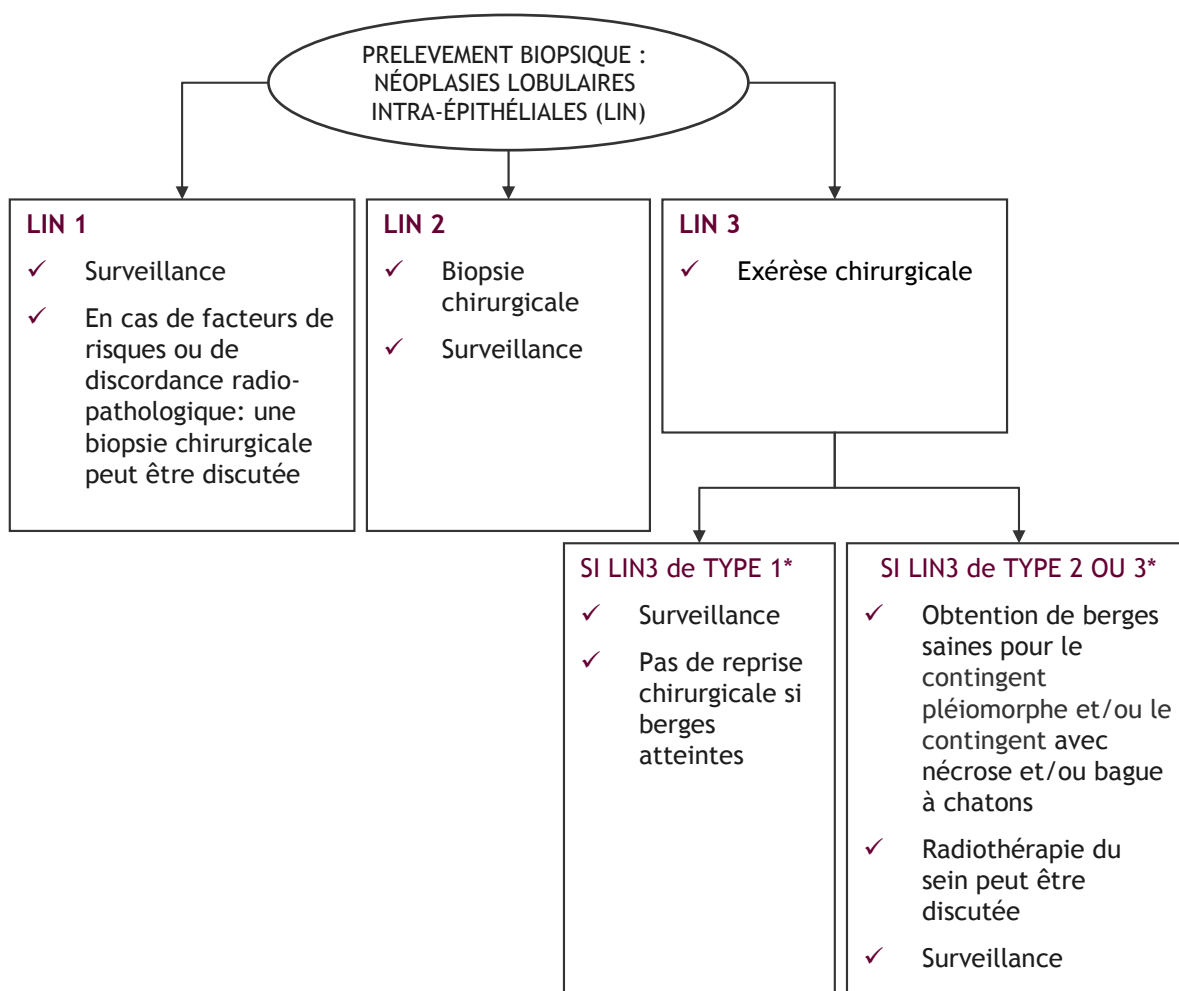
La récurrence locale doit être suspectée devant l'apparition d'une nouvelle anomalie clinique ou radiologique en cours de surveillance.

Des prélèvements percutanés à visée diagnostique sont alors recommandés.



PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE D'UN CARCINOME LOBULAIRE *IN SITU*

Le diagnostic de CLIS est fait sur l'examen anatomopathologique d'un prélèvement biopsique. La prise en charge thérapeutique est orientée par la classification LIN (*lobular intraepithelial neoplasia*) divisée en trois catégories (LIN 1 à 3) (OMS 2003).



**Type 1 : LIN 3 classique; Type 2 : LIN 3 avec contingent pléiomorphe et/ou bague à chatons; Type 3 : LIN3 avec nécrose*

SURVEILLANCE DES CANCERS DU SEIN *IN SITU* TRAITES

→ SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT CONSERVATEUR

1. Examen clinique annuel

2. Imagerie

- ✓ Première mammographie de contrôle à 6 mois de la fin de la radiothérapie adjuvante.
- ✓ Mammographie et échographie bilatérales annuelles.

Situations particulières

- ✓ Pour les femmes jeunes, une surveillance clinique biannuelle les 5 premières années est recommandée.
- ✓ Chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1/BRCA2 ou à haut risque de cancer du sein^o, une surveillance par IRM mammaire bilatérale annuelle est recommandée.
- ✓ Si la surveillance est difficile par mammographie et échographie (sein très dense ou très remanié et femme jeune < 40 ans), une surveillance par IRM mammaire peut être discutée.

→ SURVEILLANCE APRES MASTECTOMIE

1. Examen clinique annuel

2. Imagerie

- ✓ Mammographie et échographie bilatérales annuelles.

Situations particulières

- ✓ Chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1/BRCA2 ou à haut risque de cancer du sein^o, une surveillance par IRM mammaire controlatérale annuelle est recommandée.

DANS TOUS LES CAS

- ✓ Aucun examen de recherche des métastases n'a de place dans la surveillance des CCIS traités.
- ✓ Il n'y a aucune indication du dosage des marqueurs tumoraux sériques.

^o *Haut risque génétique cancer du sein : tests génétiques négatifs mais histoire familiale conférant un risque absolu cumulé > à 30 %.*

CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* : DIAGNOSTIC

RECOMMANDATIONS

90% des CCIS sont découverts sur une anomalie radiologique lors d'un dépistage organisé ou individuel. 10% sont découverts devant une anomalie clinique.

DÉCOUVERTE RADIOLOGIQUE LORS D'UN DÉPISTAGE ORGANISÉ (OU INDIVIDUEL)

Une prise en charge diagnostique avec prélèvement biopsique est engagée devant une anomalie radiologique³:

- Systématiquement si ACR 4 ou 5 ;
- Sur avis pluridisciplinaire en cas d'antécédent personnel de cancer du sein ou de haut risque génétique si ACR 3.

Cette prise en charge diagnostique repose sur :

EXAMEN CLINIQUE COMPRENANT	<ul style="list-style-type: none">✓ Une anamnèse qui recherchera notamment l'ancienneté des symptômes éventuels et l'existence d'antécédents familiaux de cancer du sein et/ou de l'ovaire.✓ Un examen des deux seins : inspection et palpation des deux seins qui recherchera notamment un nodule ou une induration, un écoulement séro-sanglant, une maladie de Paget du mamelon ou une rétraction cutanée ou mamelonnaire.✓ Un examen des aires ganglionnaires
BILAN RADIOLOGIQUE COMPRENANT	<ul style="list-style-type: none">✓ Une mammographie (analogique ou numérique) et une échographie bilatérales.✓ Si facteurs de risque supplémentaires (haut risque génétique de cancer du sein, sein de classe de densité 4 ou irradiation thoracique antérieure) : une IRM mammaire peut être discutée
BILAN ANATOMO- PATHOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none">✓ Si ACR 4 et 5 : prélèvement biopsique systématique.✓ Si ACR 3 : un prélèvement biopsique peut être discuté en cas d'antécédent personnel de cancer du sein ou de haut risque génétique (avis pluridisciplinaire)

³ Selon la classification en catégories BI-RADS de l'American College of Radiology (ACR) (modifiées ANAES, février 2002) [ANON2003].

DÉCOUVERTE DEVANT UNE ANOMALIE CLINIQUE

Trois situations cliniques sont identifiées : présence d'une masse palpable, d'un écoulement unipore séro-sanglant ou d'une maladie de Paget.

Pour ces trois situations, l'examen clinique complet comprend notamment

- ✓ Une anamnèse qui recherchera l'ancienneté des symptômes éventuels, l'existence d'antécédents familiaux de cancer du sein et/ou de l'ovaire.
- ✓ L'examen des deux seins et des aires ganglionnaires

La suite de la prise en charge diagnostique est adaptée à la situation clinique :

CONDUITE A TENIR DEVANT UNE MASSE PALPABLE

BILAN RADIOLOGIQUE COMPRENANT	✓ Une mammographie (analogique ou numérique) et une échographie bilatérales.
EXAMEN ANATOMO- PATHOLOGIQUE	✓ Prélèvement biopsique par microbiopsie percutanée.

CONDUITE A TENIR DEVANT UN ÉCOULEMENT UNIPORE SÉRO-SANGLANT

BILAN RADIOLOGIQUE COMPRENANT	<ul style="list-style-type: none">✓ Mammographie (analogique ou numérique) et échographie bilatérales.✓ Pas de galactographie✓ Si facteurs de risque supplémentaires (haut risque génétique de cancer du sein, sein de classe de densité 4 ou irradiation thoracique antérieure) : une IRM mammaire peut être discutée
EXAMEN ANATOMO- PATHOLOGIQUE	✓ Pyramidectomie chirurgicale.

CONDUITE A TENIR DEVANT UNE MALADIE DE PAGET

BILAN RADIOLOGIQUE COMPRENANT	<ul style="list-style-type: none">✓ Mammographie (analogique ou numérique) et échographie bilatérales.✓ IRM en cas d'absence d'anomalie mammographique et/ou échographique.
EXAMEN ANATOMO- PATHOLOGIQUE	✓ Biopsie cutanée mammelonnaire.

RÉALISATION TECHNIQUE DU PRÉLÈVEMENT BIOPSIQUE

En présence de calcifications :

- macrobiopsie par voie percutanée utilisant un système à aspiration ;
- microbiopsie si macrobiopsie techniquement non réalisable.

En présence de nodules palpables et masses radiologiques :

- microbiopsie par voie percutanée.

En cas d'impossibilité technique de la biopsie percutanée :

- une biopsie chirurgicale d'emblée est réalisée

ARGUMENTAIRE

CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* : DIAGNOSTIC

Le carcinome canalaire *in situ* (CCIS) se définit comme une prolifération de cellules malignes à l'intérieur du réseau galactophorique, sans franchissement de la membrane basale, détectable en microscopie optique [CUTULI2005] [COX2001].

C'est une lésion qui dans plus de 95 % des cas est infraclinique et uniquement diagnostiquée radiologiquement généralement dans le cadre du dépistage.

L'amélioration de la prise en charge passe par une meilleure identification de la lésion. La classification du CCIS pose problème étant donné qu'il n'existe aucune classification unanimement reconnue. En effet, les classifications sont multiples, fondées sur l'aspect architectural, l'aspect cytonucléaire ou la présence ou non de nécrose. Le consensus de Philadelphie privilégie une classification en trois grades, essentiellement fondée sur l'aspect nucléaire [SCHWARTZ1997]. La place de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et de l'échographie est discutée par rapport à l'examen mammographique de référence pour le diagnostic initial.

Les questions cliniques couvertes par ce chapitre sont en particuliers :

- place de l'échographie complémentaire dans la stratégie de prise en charge diagnostique d'une anomalie radiologique ;
- place de l'IRM dans la stratégie de prise en charge diagnostique d'une anomalie radiologique.

1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 3, 4 et 5.

Quatre nouvelles études relatives à l'imagerie médicale et publiées depuis 2003 (fin de la période couverte en 2005 [CUTULI2005]) ont été sélectionnées. Trois d'entre elles concernent la place de l'IRM [KUHL2007] [LEHMAN2007] [SOLIN2008]. La quatrième étude évalue la place de l'échographie en complément de la mammographie dans le but particulier pour l'*in situ* de détecter les métastases axillaires [KHAKPOUR2006].

Une synthèse méthodique publiée en 2006 par l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) a été sélectionnée [AETMIS2006]. Elle concerne les performances de la macrobiopsie mammaire par aspiration pour le diagnostic de CCIS.

2. EXAMEN CLINIQUE

Aucune nouvelle donnée sur la place de l'examen clinique n'a été identifiée depuis 2003. L'examen clinique comprend :

- l'anamnèse qui recherchera l'ancienneté des symptômes éventuels, l'existence d'antécédents familiaux de cancer du sein et/ou de l'ovaire ;
- l'inspection et/ou la palpation d'un nodule ou d'une induration, la recherche d'un écoulement séro-sanglant, d'une maladie de Paget du mamelon ou une rétraction cutanée ou mamelonnaire.

3. IMAGERIE MEDICALE

3.1. Mammographie bilatérale

En 2005, le consensus d'experts recommandait d'effectuer une mammographie bilatérale systématique [CUTULI2005]. Aucune nouvelle donnée sur la place de la mammographie n'a été identifiée depuis 2003. La mammographie bilatérale associée à des clichés centrés agrandis (face, profil) pour les calcifications reste l'examen de référence pour la détection des carcinomes canauxaires *in situ*.

3.2. Echographie mammaire

L'échographie peut apporter des informations complémentaires utiles :

- pour orienter vers le diagnostic de malignité en présence de signes cliniques sans anomalie détectée en mammographie ;
- pour établir le diagnostic en cas de masse ou de distorsion architecturale détectée en mammographie ;
- pour rechercher des anomalies faisant suspecter des lésions multifocales et/ou invasives dans la situation particulière d'une plage étendue de microcalcifications malignes dans un sein dense où la mammographie est peu contributive pour détecter une masse associée ;
- pour préciser la topographie de prise(s) de contraste anormale(s) révélée(s) lors d'une IRM (mammographie normale) ;
- ou encore pour guider des gestes interventionnels à visée diagnostique.

En 2005, le consensus d'experts recommandait d'effectuer une échographie en cas d'anomalie clinique et/ou mammographique et de sein dense (densité 3 ou 4 selon *l'American college classification* ou ACR) [CUTULI2005].

Une seule nouvelle étude publiée depuis 2003 a été sélectionnée. Il s'agit d'une étude rétrospective évaluant les performances diagnostiques de l'échographie en complément de la mammographie pour la détection des métastases axillaires chez 119 patientes [KHAKPOUR2006]. La sensibilité observée de l'échographie pour la détection des métastases axillaires a été de 67 %, la spécificité de 72 %, la valeur prédictive négative de 93 % et la valeur prédictive positive de 27 % [KHAKPOUR2006].

3.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

En 2005, le consensus d'experts ne recommandait pas de façon systématique l'IRM pour le diagnostic de CCIS [cutuli2005]. Une IRM pouvait être réalisée après diagnostic histologique d'un CCIS :

- en préopératoire pour évaluer l'extension d'un CCIS avéré ou d'une maladie de Paget du mamelon ;
- en postopératoire pour évaluer la persistance éventuelle d'un reliquat en cas d'exérèse chirurgicale incomplète.

Les résultats des 3 nouvelles études identifiées depuis 2003 sont présentés individuellement compte tenu de l'hétérogénéité des objectifs de chaque étude.

L'étude rétrospective de Kuhl *et al.* a comparé les performances diagnostiques de l'IRM et de la mammographie pour le diagnostic du CCIS chez 167 patientes [KUHL2007]. La référence utilisée pour l'évaluation des performances de l'IRM était l'histologie. La sensibilité de l'IRM

pour le diagnostic du CCIS s'est avérée significativement plus élevée que celle de la mammographie (92 % *versus* 56 % ; $p < 0,0001$) [KUHL2007].

L'étude prospective de Lehman *et al.* a évalué les performances diagnostiques de l'IRM pour la détection de cancers occultes controlatéraux (clinique ou mammographique) chez 969 patientes dont 196 atteintes d'un CCIS [LEHMAN2007]. Parmi ces patientes, les auteurs ont rapporté la détection de 5 cancers controlatéraux, soit une sensibilité de 71 %, une spécificité de 90 %, une valeur prédictive négative de 99 % et une valeur prédictive positive de 21 % [LEHMAN2007].

L'étude rétrospective de Solin *et al.*, publiée en 2008, a évalué l'impact de l'IRM après traitement conservateur sur la récurrence et sur la survie en comparant 31 patientes avec IRM à 105 patients sans IRM [SOLIN2008]. Le pourcentage de récurrence locale n'est pas significativement différent en fonction de l'utilisation ou non de l'IRM ($p = 0,58$) [SOLIN2008].

3.4. Commentaires cliniques et méthodologiques

Concernant l'IRM mammaire, les études de Kuhl *et al.* [KUHL2007] et Lehman *et al.* [LEHMAN2007] ont été jugées cliniquement pertinentes et de bonne qualité méthodologique. Les patientes sont représentatives de celles vues en pratique. Le diagnostic de certitude a été obtenu à partir d'une référence validée et adaptée (*Gold standard*). Les conditions de réalisation de la mesure et d'interprétation des résultats ont été jugées satisfaisantes bien que pour Kuhl *et al.* les résultats du test évalué ont été interprétés en connaissance de ceux du *Gold standard* [KUHL2007] et que les faux négatifs n'ont pas été discutés par Lehman *et al.* alors que cela représente la problématique de la réalisation de l'IRM mammaire [LEHMAN2007]. Bien que l'étude de Solin *et al.* [SOLIN2005] soit de qualité méthodologique discutable de par son caractère rétrospectif (biais de sélection), elle présente l'intérêt clinique de décrire les faux négatifs.

Concernant l'échographie mammaire, l'étude de Khakpour *et al.* a été retenue pour la pertinence de son objectif qui était d'évaluer l'utilité de l'échographie pour détecter les métastases axillaires. Cependant les patientes ne sont pas représentatives de celles vues en pratique car elles sont déjà traitées et la qualité méthodologique de l'étude est discutable [KHAKPOUR2006]. Les conditions de réalisation de la mesure ne sont pas satisfaisantes puisque le diagnostic n'a pas été confirmé par la référence standard. Les résultats des tests n'ont pas été interprétés en aveugle.

3.5. Conclusions des données de la littérature

D'après les résultats des études de Kuhl *et al.*, Lehman *et al.* et Solin *et al.* [KUHL2007] [LEHMAN2007] [SOLIN2008], l'IRM mammaire semble présenter une sensibilité d'environ 90 % pour le diagnostic de cancer du sein canalaire *in situ* et pour la détection de cancers occultes. Néanmoins, les données de la littérature rapportent des valeurs prédictives positives de l'ordre de 20 % résultant d'un nombre élevé de faux positifs. D'autre part la réalisation d'une IRM ne semble pas modifier le taux de récurrence locale.

Concernant l'échographie, la seule étude rapportée, dont l'objectif est la performance de détection des métastases axillaires, conclut à une faible valeur prédictive positive pour la détection des métastases au niveau des nodules lymphatiques axillaires ce qui ne justifie pas son utilisation en routine pour évaluer l'envahissement axillaire chez la patiente atteinte d'un CCIS [KHAKPOUR2006]. Les auteurs concluent par ailleurs l'échographie associée à la

mammographie semble être utile pour évaluer l'étendue de la maladie chez les patientes atteintes d'un CCIS.

L'ensemble de ces conclusions doit être considérées avec précaution compte tenu de la faible quantité de données retrouvées sur les performances diagnostiques des interventions d'imagerie médicale, de l'hétérogénéité des études et de la qualité méthodologique discutable de certaines d'entre elles.

4. PRELEVEMENTS BIOPSIQUES

4.1. Biopsie chirurgicale

La technique consiste en l'exérèse de tout (pour les lésions de petite taille) ou d'une partie de la lésion, après repérage préalable pour les lésions infracliniques.

En 2005, le consensus d'experts recommandait la biopsie chirurgicale à titre optionnel mais privilégiait les biopsies percutanées [CUTULI2005].

Aucune nouvelle donnée sur la place de la biopsie chirurgicale n'a été identifiée depuis 2003.

4.2. Cytoponction

L'examen cytologique ne permet pas d'affirmer le caractère *in situ* d'une prolifération maligne. En 2005, le consensus d'experts recommandait la cytoponction à titre optionnel pour l'exploration diagnostique d'une lésion palpable et/ou solide à l'échographie à condition qu'elle soit complétée par un examen histologique (biopsie percutanée ou examen extemporané si réalisable) pour adapter le geste chirurgical au caractère invasif ou non de la lésion [CUTULI2005].

Aucune nouvelle donnée sur la place de la cytoponction n'a été identifiée depuis 2003.

4.3. Macrobiopsie ou microbiopsie percutanée

En 2005, le consensus d'experts recommandait préférentiellement les biopsies percutanées (micro ou macro) par rapport aux biopsies chirurgicales. La macrobiopsie correspond à un prélèvement effectué avec un système à aspiration utilisant le plus souvent une aiguille de 8 ou 11 Gauge (8 G ou 11 G). La microbiopsie correspond à un prélèvement effectué sans aspiration voire à l'aide d'un pistolet automatique, le plus souvent avec une aiguille d'un calibre inférieur ou égal à 14 G.

L'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Québec (AETMIS) a publié en 2006 un rapport sur l'évaluation des performances de la macrobiopsie mammaire par aspiration pour le diagnostic de CCIS [AETMIS2006]. La stratégie de recherche bibliographique ainsi que la liste des essais inclus sont présentées dans le tableau 26 de l'annexe 1.

Les résultats montrent que le taux de cancers non détectés est de 3,1 % pour la biopsie percutanée traditionnelle avec trocart de calibre 14 (BPT-14) et de 1,6 % pour macrobiopsie mammaire par aspiration avec trocart de calibre 11 (MMA-11). Les taux de sous-diagnostic de CCIS sont de 10,7 % et 4 % pour BPT-14 et MMA-11 respectivement et les taux de sous-diagnostic de cancer infiltrant sont de 11,6 % et 17,7 % [AETMIS2006].

4.4. Commentaires cliniques et méthodologiques

La synthèse méthodique de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Québec [AETMIS2006] est de bonne qualité méthodologique malgré l'absence de niveaux de preuve. La stratégie de recherche bibliographique est décrite. L'analyse critique des études est faite. Bien que le résultat obtenu soit cliniquement pertinent, il n'est que partiellement confirmé par d'autres essais car cohérent sur le fait d'inciter à faire une biopsie (intérêt) mais pas cohérent sur le type de biopsie. Un autre biais relevé est que ce document a été rédigé sans un expert en imagerie. Le facteur majeur « type d'imagerie » n'est pas pris en compte car dans 80 % des cas, les CCIS se traduisent par des calcifications sur la mammographie. Pour les calcifications, la revue de la littérature confirme l'intérêt de la macrobiopsie. Pour les masses, la revue de la littérature confirme l'intérêt de la microbiopsie. Or ce type d'image est exceptionnel pour les CCIS.

4.5. Conclusions des données de la littérature

Les auteurs de la synthèse méthodique de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Québec [AETMIS2006] concluent que l'analyse est limitée par l'absence d'études comparatives, puisque toutes les études relatent l'expérience d'équipes soignantes avec l'une ou l'autre technique. Néanmoins, l'information disponible semble indiquer que la macrobiopsie par aspiration offre un léger avantage diagnostique, avec un taux de cancers non détectés de 3,1 % pour la biopsie sans aspiration comparativement à un taux de 1,6 % pour la biopsie par aspiration. La macrobiopsie mammaire par aspiration peut être recommandée tout particulièrement en présence de microcalcifications (mode le plus fréquent de diagnostic iconographique des CCIS). En présence d'une masse palpable, la réalisation d'une microbiopsie est aussi possible.

5. DISCUSSION

Actuellement, 90 % des CCIS sont découverts sur une anomalie radiologique lors d'un dépistage organisé ou individuel. Les 10 % restants sont découverts devant une anomalie clinique. La stratégie de prise en charge diagnostique décrite dans ce document distingue donc les cas de découverte lors d'un examen clinique anormal des cas de découverte radiologique lors d'un dépistage organisé ou individuel (catégories 3, 4 et 5 du BI-RADS de l'*American college of Radiology* (ACR) [ANON2003], nommée de manière simplifiée par la Haute autorité de santé ACR3, 4 et 5 (*cf. Categories Breast Imaging - Reporting and data system (BI-RADS) de l'ACR*). Dans le cas des examens cliniques anormaux, les situations cliniques identifiées sont la présence d'une masse palpable, d'un écoulement unipore séro-sanglant ou d'une maladie de Paget du mamelon.

Quelque soit le mode de découverte, le consensus d'experts recommande que la prise en charge diagnostique comprenne systématiquement un examen clinique suivi d'un bilan radiologique et d'un diagnostic anatomopathologique, excepté pour les ACR3 pour lesquelles le diagnostic histologique est optionnel, sur avis pluridisciplinaire, en cas d'antécédent personnel de cancer du sein ou de haut risque génétique.

La réalisation du diagnostic radiologique est différente selon la situation rencontrée. Compte tenu de ses performances diagnostiques, la mammographie bilatérale reste l'examen de référence pour le diagnostic du CCIS. L'indication d'une l'échographie bilatérale systématique dépend de la densité du sein (non contributive dans un sein complètement en involution graisseuse : classe de densité 1). Le manque de données de la littérature laisse une

place importante au consensus d'experts qui recommande la réalisation d'une échographie bilatérale systématique en complément de la mammographie bilatérale.

L'indication de l'IRM mammaire est plus controversée compte tenu du nombre important de faux positifs associés à cette technique. Elle est optionnelle en présence d'anomalies radiologiques en cas de facteurs de risque supplémentaires tels qu'un haut risque de type génétique, un sein de classe de densité 4, une irradiation thoracique antérieure ou en présence d'un écoulement unipore séro-sanglant. En revanche, elle est systématique en cas de maladie de Paget, car elle permet de mettre en évidence des anomalies qui n'apparaissent pas à la mammographie ou à l'échographie. Elle n'est pas envisagée en présence d'une masse palpable. A noter que ces indications sont en accord avec la note de cadrage publiée en juin 2009 par la Haute autorité de santé portant sur la place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein selon laquelle « La place de l'IRM mammaire dans ce bilan d'extension dépendra de ses performances diagnostiques comparées à celles de l'imagerie conventionnelle. Les différences de performances diagnostiques seront dépendantes de facteurs extrinsèques tels que la densité mammaire (âge de détection) et la nature même de l'anomalie » [HAS2009].

La mammographie bilatérale peut être analogique ou numérique. La situation actuelle (disponibilité du matériel, coût) ne permet pas aux experts de recommander une de ces deux techniques. Cependant, les résultats du *Digital Mammographic Imaging Screening Trial* (DMIST) [PISANO2005] [PISANO2008], obtenus sur 49 528 patientes, ont permis d'intégrer la mammographie numérique dans le dépistage organisé en France. En effet, d'après ces études du DMIST, la mammographie numérique est plus efficace pour la détection des cancers chez la femme de moins de 40 ans, péri- ou préménopausée, dans les seins denses [PISANO2008]. La mammographie bilatérale doit être associée à des clichés centrés agrandis (face, profil) pour les microcalcifications et doit répondre aux critères de qualité suivants :

- le descriptif et le compte rendu mammographique doivent utiliser le lexique (version française) et préciser pour les calcifications le nombre et la taille des foyers, la topographie, la morphologie des calcifications, le nombre de calcifications par foyer, la distribution spatiale, l'évolutivité dans le temps et la présence éventuelle de signes associés et la comparaison avec les mammographies antérieures ;
- la catégorie BI-RADS de *l'American College of Radiology* (ACR) (modifiées par l'ANAES en février 2002) [ANON2003] doit être renseignée (catégorie 6 : image biopsie cancer confirmé, ceci s'utilise pour la recherche de multifocalité) (cf. *Catégories Breast Imaging -Reporting And Data System (BI-RADS) de l'ACR*) Cette classification des anomalies radiologiques s'effectue en fonction du degré de suspicion de malignité (correspondance avec le système BI-RADS de l'ACR).

Lorsqu'un diagnostic histologique est réalisé (ACR 4 et 5, masse palpable, maladie de Paget et ACR 3, si cette option a été validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)), le consensus d'experts recommande d'effectuer un prélèvement biopsique (ou biopsie cutanée mamelonnaire pour maladie de Paget) afin de confirmer de façon certaine la présence d'un CCIS. Pour les calcifications, une macrobiopsie par voie percutanée utilisant un système à aspiration est la technique préférentielle. Une microbiopsie peut être envisagée si la macrobiopsie n'est techniquement pas réalisable. Une microbiopsie par voie percutanée est envisagée pour les nodules palpables et les masses radiologiques. L'indication de la biopsie chirurgicale d'emblée reste envisageable en cas d'impossibilité technique de la biopsie percutanée. Les données récentes d'une enquête des pratiques effectuée en France entre mars 2003 et avril 2004, à partir de 1 289 patientes atteintes d'un CCIS [CUTULI2009], ont montré que la réalisation au préalable d'une biopsie diminue de façon significative

($p < 0,0001$) le nombre d'interventions chirurgicales ultérieures surtout en cas de traitement conservateur. En effet, après biopsie par macrobiopsie seulement 7,7 % des patientes ont eu 2 ou 3 interventions chirurgicales sous forme d'une chirurgie conservatrice ou d'une chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie. Ce pourcentage augmente à 16,6 % après microbiopsie (14 Gauges) pour atteindre 27,1 % en l'absence de biopsie. Le nombre d'interventions chirurgicales multiples aboutissant à une mastectomie augmente également de 41,7 % (après biopsie par macrobiopsie) à 46,2 % (après microbiopsie 14 Gauges) et 89,9 % (en l'absence de biopsie).

Enfin, en cas d'écoulement unipore séro-sanglant, la galactographie n'a pas d'indication tandis que la pyramidectomie est justifiée, car s'il existe une lésion elle est située dans la partie galactophorique.

La cytologie n'a pas d'indication étant donné qu'elle ne permet pas d'affirmer le diagnostic de malignité.

Le consensus d'experts ne recommande pas l'utilisation de biomarqueurs dans la prise en charge diagnostique du CCIS, car leur valeur pronostique/prédictive n'a pas été démontrée en analyse multivariée dans la littérature et ils sont rarement utilisés en pratique.

Les comptes rendus des prélèvements cutanés et de la pièce d'exérèse doivent être rédigés conformément aux données réglementaires (cf. Compte rendu fiche standardisée Sein (C50) - biopsie et Sein (C50) - pièces opératoires) définies par l'INCa et disponibles à l'adresse suivante : www.e-cancer.fr, rubrique, Les Soins> Autorisation des établissements de santé > Critères d'agrément). Ces comptes rendus contiennent les données indispensables devant figurer *a minima* dans le compte rendu anatomopathologique pour une tumeur primitive *in situ* (grade nucléaire et présence de microcalcifications).

En cas de cancer du sein *in situ*, les données suivantes sont particulièrement importantes :

- la présence ou non de nécrose, l'architecture de la prolifération tumorale, la localisation des microcalcifications et les résultats des études immunohistochimiques éventuellement réalisées pour le compte rendu des prélèvements percutanés ;
- une description macroscopique précise du ou des fragments adressés, la présence ou non de nécrose, l'architecture de la prolifération tumorale, la taille de la lésion, l'état des berges d'exérèse et la mesure de la marge minimale de tissu sain pour le compte rendu d'une pièce d'exérèse ;
- la présence de lésions cicatricielles induites par la macro ou micro biopsie préalable en particulier lors que la pièce ne comportait plus de lésions de CCIS (entièrement enlevé par les biopsies).

À noter que le chirurgien a pour objectif une exérèse tumorale avec l'obtention de berges saines et fait donc le nécessaire pour que le pathologiste puisse juger de façon optimale de la qualité des berges (non fragmentation, orientation de la pièce principale et des éventuelles recoupes ...).

Le consensus d'experts s'est également positionné sur les modalités techniques suivantes :

- ✓ La mammographie analogique ou numérique doit comprendre :
 - des incidences de base : craniocaudale (face) et oblique externe (mammographie de dépistage) ;
 - des incidences complémentaires : profil, agrandissements de face et de profil en cas de calcifications ;

- une analyse systématique des critères de réussite des incidences mammographiques.
- ✓ L'échographie doit utiliser des sondes de haute fréquence (minimum de 7 MHz) avec des coupes radiales et anti-radiales explorant les deux seins.
- ✓ L'utilisation d'un système d'archivage numérique (PACS) permettant le transfert d'images aux praticiens peut être envisagé.
- ✓ Pour les prélèvements biopsiques effectués en cas de microcalcifications isolées :
 - pratiquer une biopsie percutanée utilisant la stéréotaxie;
 - effectuer une radiographie des prélèvements ;
 - retrouver les microcalcifications dans le prélèvement ;
 - mettre en place un repère radio-opaque en cas de disparition de la cible ;
 - pas de cytoponction.
- ✓ Pour les prélèvements biopsiques effectués en cas d'image échographique anormale :
 - s'assurer que l'aiguille est dans la lésion au moment du prélèvement par iconographie du ciblage ;
 - si l'image est visible en mammographie ou en échographie, le choix de la méthode de guidage (par stéréotaxie, par échographie) est laissé à l'opérateur.

CATÉGORIES BREAST IMAGING -REPORTING AND DATA SYSTEM (BI-RADS) DE L'ACR

La classification de l'American College of radiology (ACR) est utilisée pour la classification des anomalies radiologiques en fonction du degré de suspicion de malignité [ANON2003]

ACR 0	<p>Des investigations complémentaires sont nécessaires :</p> <p>Comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc. C'est une classification « d'attente », qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'ils permettent une classification définitive.</p>
ACR 1	Mammographie normale.
ACR 2	<p>Il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire (VPP tend vers 0 %).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Masse ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste). • Ganglion intra-mammaire. • Masse(s) ronde(s) correspondant à un/des kyste(s) typique(s) en échographie. • Image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux). • Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture. • Macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.). • Calcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques. • Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.
ACR 3*	<p>Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée (VPP < 5 %). VPP < 2%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calcifications rondes, punctiformes régulières, ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petits amas ronds isolés. • Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome. • Masse(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie. • Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse.
ACR 4	<p>Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique (VPP ≥ 2 % et < 95 %).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales. • Calcifications pulvérulentes groupées et nombreuses. • Calcifications irrégulières, polymorphes ou granuleuses, peu nombreuses. • Image(s) spiculée(s) sans centre dense. • Masse (s) non liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours microlobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume. • Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable. • Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutive(s).
ACR 5	<p>Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer (VPP ≥ 95%).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calcifications vermiculaires, arborescentes ou calcifications irrégulières, polymorphes ou granuleuses, nombreuses et groupées. • Amas de calcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique. • Calcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité. • Calcifications groupées ayant augmenté en nombre ou calcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes. • Masse mal circonscrite aux contours flous et irréguliers. • Masse spiculée à centre dense.

NB1 : Le ou les foyers de microcalcifications sont classés en fonction du type morphologique le plus péjoratif. NB2 : Ces anomalies peuvent correspondre à des CCIS purs, à des CCIS associés à des lésions infiltrantes, à des invasifs purs. * : Une nouvelle classification est en cours, on attend la 5^{ème} édition.

CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* : PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

RECOMMANDATIONS

Le traitement de première intention quand il est réalisable est un **TRAITEMENT CONSERVATEUR REPOSANT SUR LA CHIRURGIE CONSERVATRICE DU SEIN ASSOCIÉE À UNE RADIOTHÉRAPIE**.

La chirurgie conservatrice est dite « réalisable » (dans environ 70% des cas), si elle permet l'obtention de berges saines, garantit un résultat esthétique et que la patiente l'accepte après information sur les risques de récurrences variables en fonction de la prise en charge. À l'inverse, elle est dite « non réalisable » soit d'emblée soit secondairement (environ 30% des cas).

CHIRURGIE CONSERVATRICE DU SEIN RÉALISABLE

La chirurgie carcinologique conservatrice doit réséquer la glande sur toute son épaisseur, au contact de la peau en antérieur et du muscle en postérieur (exérèse des lésions infracliniques guidée par un repérage par imagerie).

Il n'y a pas d'indication à la réalisation d'un examen extemporané réalisé sur la lésion elle-même ou pour l'étude des berges dans ces lésions généralement infracliniques.

Il n'y a pas d'indication à la réalisation d'un curage axillaire.

La technique de prélèvement du ganglion sentinelle est indiquée uniquement en cas de :

- lésion palpable ;
- suspicion de micro-invasion sur image radiologique (masse radiologique, asymétrie ou surcroît de densité, distorsion architecturale) (ACR 4 ou 5) ;
- suspicion de micro-invasion sur la biopsie⁴.

Elle n'est donc pas indiquée dans les autres situations (disparition de la cible radiologique, lésion de bas grade...).

La patiente est systématiquement informée du risque de nouvelle intervention en cas d'exérèse incomplète ou pour exploration axillaire si une micro-invasion ou une invasion est découverte lors de l'examen anatomopathologique définitif.

Au décours de l'intervention la réalisation d'une mammographie pré-radiothérapie peut être discutée si doute sur la persistance de calcifications.

Après chirurgie conservatrice, le choix thérapeutique repose sur les critères suivants :

- le statut des berges d'exérèse glandulaires latérales et non pas sur la distance par rapport au plan anatomique (aponévrose et peau) ;
- La possibilité de ré-excision en accord avec la patiente après information du risque de récurrence variable en fonction de la prise en charge.

⁴ La suspicion de micro-invasion est parfois difficile à confirmer. Elle nécessite une discussion avec l'anatomopathologiste.

La conduite à tenir en fonction du statut des berges est la suivante :

MARGE DE TISSUS SAINS ≥ 2 mm	MARGE DE TISSUS SAINS < 2 mm
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Radiothérapie de l'ensemble du sein (dose minimale de 50 Gy en 25 fractions). ✓ Sans irradiation ganglionnaire. ✓ Une surimpression peut être discutée notamment dans le cadre d'essais cliniques⁵. Elle ne doit pas être le traitement de rattrapage d'un traitement chirurgical insuffisant. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Reprise chirurgicale selon l'une des modalités suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ré-excision avec obtention de marges supérieures à 2 mm et irradiation de la totalité du sein ± surimpression (cf. marge de tissus sains ≥ 2 mm) ▪ Mastectomie de 2ème intention ; ▪ Mastectomie de 3ème intention si ré-excision non satisfaisante.

Lorsque la surimpression est décidée, les modalités techniques standard sont :

- dose délivrée de 10 à 16 Gy ;
- irradiation externe ou curiethérapie ;
- présence de clips chirurgicaux dans le lit tumoral afin de faciliter la définition du volume cible.

S'agissant d'un traitement adjuvant systémique, il n'a pas d'indication à une hormonothérapie par anti-œstrogènes ou anti-aromatases en dehors d'essais prospectifs randomisés. L'hormonothérapie ne doit pas être le traitement de rattrapage d'un traitement local insuffisant.

CHIRURGIE CONSERVATRICE DU SEIN NON REALISABLE

Si la chirurgie conservatrice n'est pas réalisable pour des raisons techniques (notamment en cas de lésion étendue) ou par choix de la patiente, alors une mastectomie totale simple est recommandée. Une reconstruction mammaire, immédiate ou différée selon le choix de la patiente, est systématiquement proposée.

Il n'y a pas d'indication à la réalisation d'un curage axillaire.

La technique de prélèvement du ganglion sentinelle est indiquée uniquement en cas de :

- lésion palpable ;
- suspicion de micro-invasion sur image radiologique (masse radiologique, asymétrie ou surcroît de densité, distorsion architecturale) (ACR 4 ou 5) ;
- suspicion de micro-invasion sur la biopsie⁶.
- lésion étendue de haut grade.

La technique de prélèvement du ganglion sentinelle peut être discuté, notamment dans le cadre d'essais cliniques⁵, en cas de mastectomie réalisée devant une lésion étendue non de haut grade.

Si la chirurgie conservatrice n'est pas réalisable et si la patiente refuse la mastectomie, une radiothérapie de l'ensemble du sein avec surimpression peut être discutée après avoir informé la patiente du risque accru de récurrence dans cette situation.

⁵ Voir Registre des essais clinique sur www.e-cancer.fr

⁶ La suspicion de micro-invasion est parfois difficile à confirmer. Elle nécessite une discussion avec l'anatomopathologiste.

ARGUMENTAIRE

CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

L'objectif de la prise en charge thérapeutique est d'assurer une exérèse complète évitant l'évolution des lésions résiduelles éventuellement vers une forme invasive. L'histoire du traitement du CCIS a évolué depuis ces trente dernières années. La mastectomie était initialement le traitement standard du CCIS. Elle a progressivement laissé place à des traitements plus conservateurs associant une chirurgie conservatrice à une radiothérapie. La méta-analyse récente de Viani *et al.* [VIANI2007] incluant 4 essais randomisés [FISHER1993] (NSABP B-17) [JULIEN2000] (EORTC 10853) [HOUGHTON2003] (UKCCCR) [EMDIN2006] (SWE DCIS) a montré un bénéfice significatif de la radiothérapie du sein après chirurgie conservatrice en termes de contrôle local, sans effet sur la survie globale. L'ajout de la radiothérapie adjuvante à une chirurgie plus conservatrice permet de diminuer au maximum les risques de récidives locales et d'obtenir une conservation mammaire lorsqu'elle est souhaitée par la patiente dans des conditions permettant d'assurer un taux élevé de contrôle local et un risque très faible de séquelles. La difficulté de la prise en charge conservatrice est d'affirmer que l'exérèse est complète compte tenu du mode de diffusion des lésions intracanales. Actuellement, l'enjeu réside dans la définition des limites d'exérèse (statut des marges de tissu sain) [SIGALZAFRANI2004] (cf. Limites d'exérèse) qui oriente ou non vers un traitement plus ou moins conservateur et donc plus ou moins agressif pour la patiente. Le pronostic dépend essentiellement de la qualité de l'exérèse qui conditionne le risque de récurrence locale.

L'identification de nouveaux facteurs pronostiques de la récurrence, autres que le statut des marges d'exérèse (cf. Limites d'exérèse), le grade nucléaire (cf. Grade Nucléaire), la présence et le type de nécrose (cf. Comédonécrose), la notion de polarisation cellulaire, le sous-type architectural (comédo/non-comédocarcinome, papillaire, micropapillaire, cribriforme solide) et la taille tumorale (reconnus pour la majorité lors de la conférence de Philadelphie en 1997) [SCHWARTZ1997] ou la validation de l'index pronostique de Van'Nuys (VNPI) permettrait par ailleurs de limiter le recours à la radiothérapie adjuvante aux patientes le nécessitant.

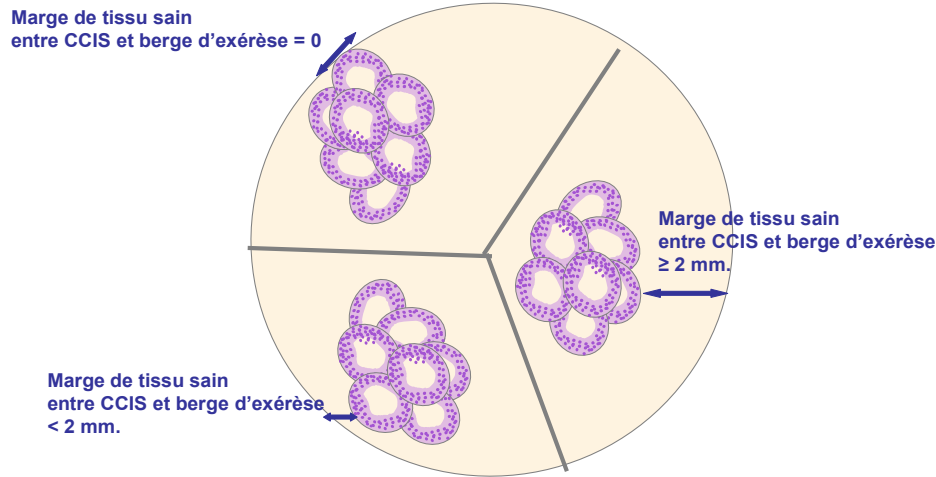
GRADE NUCLEAIRE

Les noyaux de faible grade (grade 1)	Noyaux monomorphes, dont la taille est de 1,5 à 2 fois la taille des globules rouges ou des cellules galactophoriques normales. La chromatine est fine et les noyaux présentent peu de nucléoles ou de mitoses. Les noyaux de même taille mais pléiomorphes ne font pas partie de cette catégorie.
Les noyaux de haut grade (grade3)	Noyaux pléiomorphes avec une taille supérieure à 2,5 fois la taille des globules rouges ou de cellules galactophoriques normales. La chromatine est hétérogène, les nucléoles sont proéminents et multiples et il existe des mitoses.
Les noyaux de grade intermédiaire (grade 2)	Noyaux ne pouvant pas être classés dans les deux catégories précédentes.

COMÉDONÉCROSE OU NÉCROSE DE TYPE MASSIF

Comédonécrose	Toute zone de nécrose centrale, linéaire en section longitudinale, au sein d'un canal.
Ponctuée	Toute zone de nécrose non linéaire en section longitudinale.
Nécrose absente	-

LIMITES D'EXÉRÈSE



L'état des berges et la mesure de la marge d'une pièce d'exérèse mammaire conservatrice pour CCIS ne sont appréciables de façon précise que si :

- la pièce n'est pas fragmentée ou dissociée ;
- des recoupes sont effectuées (celles-ci doivent alors être orientées dans l'espace) ;
- les prélèvements, repérés, ont été badigeonnés à l'encre de Chine ;
- les prélèvements ont été inclus en totalité.

Le compte rendu histopathologique doit distinguer les berges d'exérèse latérales (externe, interne, supérieure, inférieure), des plans anatomiques superficiels (peau) et profond (aponévrose). La décision de traitement conservateur repose sur l'analyse des berges d'exérèse latérales. La marge de tissu sain séparant ces berges des lésions tumorales doit être mesurée. Deux catégories de situations peuvent être distinguées :

- la marge la plus proche est supérieure ou égale à 2 mm (≥ 2 mm) ;
- la marge la plus proche est inférieure strictement à 2 mm (< 2 mm).

L'état des berges d'exérèse correspond à la présence ou non de cellules carcinomateuses au contact des tranches de section chirurgicale.

Les questions cliniques couvertes par ce chapitre sont en particulier :

- La place du traitement conservateur (chirurgie conservatrice associée à une radiothérapie adjuvante) par rapport à la mastectomie ;
- La place de l'hormonothérapie dans la stratégie de prise en charge thérapeutique ;
- La place du ganglion sentinelle dans la prise en charge thérapeutique du CCIS ;
- La valeur pronostique de la récurrence des facteurs suivants : le statut des marges, la taille tumorale, le grade nucléaire, l'âge, la présence et le type de nécrose, le sous-type architectural (comédo/non-comédocarcinome, papillaire, micropapillaire, cribriforme solide), la notion de polarisation cellulaire ou encore l'expression de biomarqueurs.

1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 3, 4 et 5.

1.1. Efficacité thérapeutique des traitements

Dix-neuf nouvelles études publiées depuis 2003 (fin de la période couverte en 2005 [CUTULI2005]) ont été sélectionnées. Le tableau 1 présente l'ensemble de ces études classées en fonction des interventions évaluées.

Les caractéristiques des études sont détaillées dans le tableau 25 de l'annexe 1. Malgré le biais de sélection qu'elles présentent, des études rétrospectives ont été incluses car elles apportent des informations concernant la surimpression.

Aucune référence répondant aux critères de sélection n'a été incluse concernant la place du ganglion sentinelle. Sa place dans la prise en charge du CCIS sera plus particulièrement discutée dans le paragraphe Discussion ci-après.

TABLEAU 1. Répartition des références incluses par stratégie de prise en charge thérapeutique

PRISE EN CHARGE	TYPE D'ETUDE	EFFECTIF	REFERENCES INCLUSES
CHIRURGIE CONSERVATRICE			
CC <i>versus</i> MTS	Synthèse méthodique	1	[SHELLEY2006] incluant 3 essais [FISHER1991] [YIN1997] [BOYAGES1999]
Non comparative	Série rétrospective	1	[ROMERO2004]
Non comparative	Série prospective	1	[WONG2006]
TRAITEMENT CONSERVATEUR (CHIRURGIE CONSERVATRICE + RADIOTHERAPIE ADJUVANTE)			
TC <i>versus</i> MTS	Série rétrospective comparative	2	[VARGAS2005] (monocentrique), [MEIJNEN2008]
TC <i>versus</i> MTS <i>versus</i> CC	Série rétrospective comparative multicentrique	2	[CUTULI2004] (multicentrique, N = 9), [SCHOUTENVANDERV2007]
TC <i>versus</i> CC	Synthèse méthodique	1	[SHELLEY2006] incluant 3 essais randomisés publiés à plusieurs reprises [JULIEN2000] [BIJKER2001] [FISHER1993] [FISHER1998] [FISHER2001] [FISHER1995] [FISHER1999] [HOUGHTON2003]
	Méta-analyse sur données publiées	1	[VIANI2007] incluant 4 essais randomisés [FISHER1993] (NSABP B-17) [JULIEN2000] (EORTC 10853) [HOUGHTON2003] (UKCCCR) [EMDIN2006] (SWE DCIS) (soit 3665 patientes)
	Essais randomisés	2	[BIJKER2006] (actualisation de l'essai [JULIEN2000] [HOLMBERG2008] (actualisation de l'essai suédois SWE DCIS [EMDIN2006])
	Séries rétrospectives comparatives	9	[CHUWA2008] (monocentrique), [LEE2006], [MEIJNEN2008] (monocentrique), [OMLIN2006] (multicentrique, N = 18), [SCHOUTENVANDERV2006], [SMITH2006] (multicentrique), [WARREN2005]
Non comparative	Séries rétrospectives	4	[BENDAVID2007], [ROMERO2004], [SOLIN2005] (multicentrique), [VAPIWALA2006]
CHIRURGIE NON CONSERVATRICE (MASTECTOMIE)			
Non comparative	Séries rétrospectives	3	[LEE2006] et [ROMERO2004]
HORMONOTHERAPIE			
Tamoxifène <i>versus</i> pas d'hormonothérapie	Synthèse méthodique	1	[SHELLEY2006] incluant 2 essais [HOUGHTON2003] [FISHER1999]
QUALITE DE VIE			
	Études longitudinales	2	[NEKHLUDOV2006] et [PARTRIDGE2008]

CC : chirurgie conservatrice ; TC : traitement conservateur (chirurgie conservatrice + radiothérapie adjuvante) ; MTS : mastectomie.

1.2. Facteurs pronostiques de la récurrence

Dix-huit études publiées depuis 2003 sur les facteurs pronostiques de la récurrence ont été sélectionnées [BENDAVID2007] [BIJKER2006] [CHUWA2008] [CORNFIELD2004] [CUTULI2004] [DUNNE2009] [FISHER2007] [GUERRIERIGONZAG2009] [HOLMBERG2008] [KERLIKOWSKA2003] [MACDONALD2005] [MEIJNEN2008] [RAKOVITCH2007] [RINGBERG2007] [SAHOO2005] [SCHOUTENVANDERV2007] [SILVERSTEIN2003] [SOLIN2005].

Le tableau 2 présente les études classées en fonction du facteur pronostique évalué. Les caractéristiques des études sont dans le tableau 25 de l'annexe 1. Les résultats de chaque étude sont détaillés dans les tableaux 1 à 12 de l'annexe 1.

À noter que les résultats concernant la valeur pronostique de l'ajout d'une radiothérapie adjuvante à la chirurgie conservatrice sont à mettre en parallèle avec ceux décrits dans le chapitre portant sur la place de la radiothérapie adjuvante.

TABLEAU 2. Répartition des références incluses en fonction des facteurs pronostiques évalués

FACTEUR PRONOSTIC	EFFECTIF	ETUDES INCLUSES
FACTEURS CLINIQUES		
Âge de la patiente	11	[BENDAVID2007] [BIJKER2006] [CUTULI2004] [GUERRIERIGONZAG2009] [KERLIKOWSKA2003] [MACDONALD2005] [MEIJNEN2008] [SAHOO2005] [SCHOUTENVANDERV2007] [SILVERSTEIN2003] [SOLIN2005]
Antécédents familiaux de cancer du sein	2	[GUERRIERIGONZAG2009] [BENDAVID2007]
FACTEUR ANATOMOPATHOLOGIQUE		
Statut des berges de résection	15	[BENDAVID2007] [BIJKER2006] [CHUWA2008] [CUTULI2004] [GUERRIERIGONZAG2009] [KERLIKOWSKA2003] [MACDONALD2005] [MEIJNEN2008] [RAKOVITCH2007] [RINGBERG2007] [SAHOO2005] [SCHOUTENVANDERV2007] [SILVERSTEIN2003] [SOLIN2005] et [DUNNE2009] (méta-analyse portant sur 4660 patientes issues de 22 essais [BORNSTEIN1991] [BOYAGES1999] [CATALIOTTI1992] [CUTULI1992] [CUTULI2001] [CUTULI2002] [DEROOS2005] [FISHER1995] [FOWBLE1997] [HIRAMATSU1995] [KESTIN2000] [KUSKE1993] [MCCORMICK1991] [MIRZA2000] [SAHOO2005] [SOLIN1990] [SOLIN1996] [SOLIN2001] [SOLIN2005] [VICINI2000] [VICINI2001] [WENG2000] [BIJKER2006])
Taille tumorale	9	[BIJKER2006] [CORNFELD2004] [FISHER2007] [GUERRIERIGONZAG2009] [KERLIKOWSKA2003] [MACDONALD2005] [SAHOO2005] [SILVERSTEIN2003] [SOLIN2005]
Grade nucléaire	6	[KERLIKOWSKA2003] [MACDONALD2005] [MEIJNEN2008] [RAKOVITCH2007] [RINGBERG2007] [SAHOO2005]
Présence de nécrose	6	[FISHER2007] [GUERRIERIGONZAG2009] [MACDONALD2005] [RINGBERG2007] [SAHOO2005] [SCHOUTENVANDERV2007] [SOLIN2005]
Type histologique	3	[BIJKER2006] [FISHER2007] [GUERRIERIGONZAG2009]
Multifocalité	2	[GUERRIERIGONZAG2009] [RAKOVITCH2007]
Classification	1	[SILVERSTEIN2003]
Présence de microcalcifications	1	[GUERRIERIGONZAG2009]
Architecture	1	[BIJKER2006]
Localisation de la tumeur primaire		[SOLIN2005]
AUTRES FACTEURS PRONOSTIQUES EVALUES		
Facteurs biologiques	2	[CORNFELD2004] [GUERRIERIGONZAG2009]
Prise en charge initiale	6	[BIJKER2006] [CHUWA2008] [MEIJNEN2008] [RAKOVITCH2007] [SCHOUTENVANDERV2007] [SOLIN2005]
Méthode de détection	4	[BIJKER2006] [KERLIKOWSKA2003] [MEIJNEN2008] [SCHOUTENVANDERV2007]
Lieu de prise en charge	1	[SOLIN2005]

2. EFFICACITE THERAPEUTIQUE DES TRAITEMENTS

La synthèse des données de la littérature est complexe compte tenu de l'hétérogénéité des critères de jugement étudiés, des traitements, des bras comparés et du faible nombre d'études disponibles pour un critère de jugement donné. Une analyse globale n'a pas toujours été possible et certaines études ont dû être considérées individuellement, comme cela a d'ailleurs été fait dans la synthèse méthodique de Shelley *et al.* [SHELLEY2006].

Les résultats présentés ci-dessous concernent la récurrence locale (cf. tableaux 14 à 16 annexe 1), la récurrence à distance (cf. tableau 17 annexe 1), les cancers contralatéraux (cf. tableau 18 annexe 1), la survie (cf. tableaux 19 et 20 annexe 1), les complications, les toxicités et les résultats esthétiques (cf. tableau 22 annexe 1) ainsi que la qualité de vie. Les résultats obtenus sur d'autres critères (second cancer, etc.), plus rares, sont rapportés uniquement dans le tableau 21 de l'annexe 1.

2.1 Récurrence locale *in situ* ou invasive

Les résultats des études évaluant le taux de récurrence locale en fonction de la prise en charge thérapeutique (chirurgie conservatrice avec ou sans radiothérapie, mastectomie) sont présentés dans les tableaux 14 à 16 de l'annexe 1.

Les taux de récurrence locale *in situ* sont significativement différents ($p \leq 0,05$) entre les traitements pour les études analysées [BIJKER2006] [CUTULI2004] [MEIJNEN2008] [VIANI2007]. Globalement, ce taux est significativement plus élevé :

- dans le bras chirurgie conservatrice seule par rapport aux bras traitement conservateur associant une chirurgie à une radiothérapie [BIJKER2006] [CUTULI2004] [MEIJNEN2008] [VIANI2007] ou mastectomie [CUTULI2004] ;
- dans le bras traitement conservateur associant une chirurgie à une radiothérapie par rapport au bras mastectomie [CUTULI2004] [MEIJNEN2008].

Les taux de récurrence locale invasive sont significativement différents entre les traitements ($p \leq 0,05$) dans 4 études [CUTULI2004] [BIJKER2006] [VIANI2007] [MEIJNEN2008] (comparaison traitement conservateur (TC) *versus* mastectomie (MTS)). Globalement, ce taux est significativement plus élevé :

- dans le bras chirurgie conservatrice seule par rapport aux bras traitement conservateur associant une chirurgie à une radiothérapie [CUTULI2004] [BIJKER2006] [VIANI2007] ou mastectomie [CUTULI2004] ;
- dans le bras traitement conservateur associant une chirurgie à une radiothérapie par rapport aux bras mastectomie [CUTULI2004] [MEIJNEN2008].

Cette différence n'est pas significative ($p > 0,05$) entre les bras chirurgie conservatrice seule et traitement conservateur dans les études de Meijnen *et al.* et Lee *et al.* après un suivi médian de 6,7 ans et 72 mois respectivement [MEIJNEN2008] [LEE2006].

Pour Omlin *et al.*, qui ont évalué la place de la surimpression, la survie sans récurrence locale à 10 ans est significativement différente ($p < 0,0001$) entre les bras radiothérapie suivie d'une surimpression, radiothérapie sans surimpression et pas de radiothérapie. Le risque de récurrence locale est significativement plus élevé en absence de radiothérapie qu'en cas de radiothérapie seule (HR = 0,33 [0,16 ; 0,71], $p = 0,004$) ou de radiothérapie suivie d'une surimpression (HR = 0,15 [0,06 ; 0,36], $p < 0,0001$). Ce risque est également significativement plus élevé ($p = 0,024$) en cas de radiothérapie seule qu'en cas de radiothérapie suivie d'une surimpression (HR = 0,45 [0,23 ; 0,90] [OMLIN2006].

La synthèse méthodique de Shelley *et al.* publiée en 2006 [SHELLEY2006], qui évalue la place de l'hormonothérapie, rapporte les résultats de 2 essais randomisés publiés en 1999 [FISHER1999] et 2003 [HOUGHTON2003]. Ces essais ont étudié les taux de récurrence ipsilatérale et de cancer controlatéral chez des patientes ayant eu une hormonothérapie adjuvante après chirurgie conservatrice. D'après les résultats de l'étude de Fisher *et al.* portant sur 1 804 patientes, l'incidence cumulée de la récurrence invasive (ipsilatérale et cancer controlatéral) à 5 ans est significativement différente entre les bras avec ou sans tamoxifène (7,2 % *versus* 4,1 %, $p = 0,004$) [FISHER1999]. D'après les résultats de l'étude de Houghton *et al.* portant sur 1 576 patientes, le pourcentage de récurrence invasive ipsilatérale (critère de jugement principal) n'est pas significativement différent entre les bras avec ou sans tamoxifène (6 % *versus* 4 %, $p = 0,23$). Le pourcentage de cancer controlatéral n'est pas significativement différent entre les bras avec ou sans tamoxifène (1 % *versus* 2 %, $p = 0,30$).

2.2. Cancer controlatéral

Seule la méta-analyse de Viani *et al.* a mis en évidence un taux de cancer controlatéral (*in situ* et/ou invasif) significativement plus élevé ($p = 0,03$) après traitement conservateur (3,85 %) qu'après chirurgie conservatrice seule (2,5 %) [VIANI2007] (cf. tableau 18 annexe 1). Cette différence n'est pas significative ($p > 0,05$) dans les études de Bijker *et al.* (TC *versus* chirurgie conservatrice (CC)) [BIJKER2006] et Meijnen *et al.* (TC *versus* CC ou TC *versus* MTS) [MEIJNEN2008].

Concernant l'efficacité de l'hormonothérapie sur le développement de cancer controlatéral, se reporter au paragraphe 2.1 Récurrence locale *in situ* ou invasive.

2.3. Récurrence à distance

Les résultats des études évaluant le taux de récurrence à distance sont présentés dans le tableau 17 de l'annexe 1.

Seule l'étude de Meijnen *et al.* [MEIJNEN2008] montre après un suivi médian de 6,7 ans, que le taux de récurrence métastatique a tendance à être moins élevé dans le bras mastectomie que dans le bras traitement conservateur (8-years distant metastasis-free rate : 99,1% *versus* 96%, $p = 0,048$). Cette différence n'est pas significative ($p > 0,05$) pour 4 autres références [BIJKER2006] (TC *versus* CC) [CUTULI2004] (TC *versus* CC *versus* MTS) [HOLMBERG2008] (TC *versus* CC) [VIANI2007] (TC *versus* CC).

2.4. Survie

Seule la série rétrospective de Warren *et al.* a montré un taux de décès significativement ($p = 0,02$) plus élevé dans le bras chirurgie seule (2,7 %) que dans le bras traitement conservateur (0,8 %) après un suivi de 91 mois [WARREN2005] (cf. tableaux 19 et 20 annexe 1). Pour les 5 autres études qui ont étudié ce critère de jugement, la survie ou la mortalité globale n'est pas significativement différente ($p > 0,05$) entre les traitements : traitement conservateur *versus* chirurgie conservatrice [BIJKER2006], traitement conservateur *versus* chirurgie conservatrice ou traitement conservateur *versus* mastectomie [MEIJNEN2008], traitement conservateur + surimpression *versus* traitement conservateur *versus* chirurgie conservatrice [OMLIN2006], traitement conservateur *versus* mastectomie [VARGAS2005], traitement conservateur *versus* chirurgie conservatrice [VIANI2007].

La survie ou la mortalité spécifique ne sont pas significativement différentes entre les traitements ($p > 0,05$) pour les études analysées [LEE2006] (TC *versus* CC) [MEIJNEN2008] (TC *versus* CC ou TC *versus* MTS) [OMLIN2006] (TC + surimpression *versus* TC *versus* CC) [VARGAS2005] (TC *versus* MTS) (cf. tableaux 19 et 20 annexe 1).

2.5. Complications, effets secondaires, résultats esthétiques

Les résultats esthétiques, les toxicités et les complications liés à la radiothérapie adjuvante sont jugés satisfaisants d'après la seule étude de Ben-David *et al.* qui s'intéresse à cette question [BENDAVID2007]. Les résultats esthétiques ont été jugés excellents ou bon pour 94 % des patientes. Les complications ont été rares, de l'ordre de 1 % et aucune toxicité au-dessus du grade 2 n'a été rapportée (cf. tableau 22 annexe 1).

2.6. Qualité de vie

Deux des études sélectionnées se sont intéressées à la qualité de vie [NEKHLYUDOV2006] [PARTRIDGE2008]. L'étude de Partridge *et al.* publiée en 2008 a montré que les femmes surestiment leur risque de rechute métastatique et de décès ($p < 0,001$), ce qui a une répercussion sur leur anxiété [PARTRIDGE2008]. L'intérêt de cet article réside dans la mise en place d'un soutien psychologique même si la lésion est de bon pronostic. L'étude de Nekhlyudov *et al.* a montré une diminution de la qualité de vie chez toutes les femmes interrogées, plus importante chez la femme atteinte d'un CCIS par rapport aux femmes sans CCIS [NEKHLYUDOV2006]

2.7. Commentaires cliniques et méthodologiques

Aucun essai randomisé n'a évalué la place du traitement conservateur (chirurgie conservatrice seule ou chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie) par rapport à la mastectomie. Les études sélectionnées présentent une grande hétérogénéité des critères de jugement étudiés, des types de récurrence, des traitements évalués ou encore des bras comparés. Les résultats doivent donc être interprétés avec prudence.

Les deux essais randomisés publiés en 2006 et 2008 (Bijker *et al.* [BIJKER2006] et Holmberg *et al.* [HOLMBERG2008]) sont de bonne qualité méthodologique bien que le double aveugle ne soit pas applicable. La méthode de randomisation est décrite et imprévisible (centralisée). Les perdus de vue, les arrêts du traitement, les déviations au protocole et les traitements concomitants sont documentés. Les groupes étaient initialement comparables. L'essai de Bijker *et al.* correspond à l'actualisation des résultats publiés en 2000 par Julien *et al.* [julien2000]. L'essai de Holmberg *et al.* correspond à l'actualisation des résultats publiés en 2006 par Emdin *et al.* [emdin2006]. Dans les deux cas, il n'est pas renseigné si ces analyses intermédiaires étaient prévues dans le protocole initial et donc si l'inflation du risque alpha de première espèce a été contrôlée. Il n'est donc pas possible de rejeter le fait que le risque de conclure à tort à une meilleure efficacité du traitement conservateur est accru.

La synthèse méthodique publiée par Shelley *et al.* en 2006 [SHELLEY2006] est de bonne qualité méthodologique malgré des protocoles et des résultats des essais inclus insuffisamment décrits, un faible nombre d'études incluses, une absence de niveaux de preuve et de résultats globaux chiffrés. La stratégie de la recherche, les résultats de la sélection bibliographique et l'analyse critique des études incluses sont décrites.

La méta-analyse de Viani *et al.* [VIANI2007] est également de bonne qualité méthodologique. La stratégie de recherche et de sélection bibliographique sont décrites et les biais de

publication ont été vérifiés. Un test d'hétérogénéité a été réalisé et l'analyse critique des études incluses est décrite. A noter que cette méta-analyse n'inclut pas les résultats actualisés des essais, notamment ceux de l'EORTC [bijker2006] qui montrent un taux de cancer controlatéral quasi identique (cf. tableau 18 annexe 1).

Les études rétrospectives [CHUWA2008] [CUTULI2004] [LEE2006] [MEIJNEN2008] [OMLIN2006] [VARGAS2005] [WARREN2005] peuvent présenter un biais de sélection des patients dû à la variabilité des critères d'inclusion et des modalités thérapeutique, à l'évolution des prises en charge, ou encore à un manque d'informations. À noter cependant que deux d'entre elles sont des séries multicentriques [CUTULI2004] [OMLIN2006] et que cette dernière présente l'intérêt d'évaluer la place de la surimpression dans la prise en charge du CCIS [OMLIN2006].

Certaines études sont cliniquement pertinentes [BIJKER2006] [CUTULI2004] [HOLMBERG2008] [LEE2006] [MEIJNEN2008] [SHELLEY2006] [VIANI2007]. Elles présentent un bénéfice clinique intéressant en pratique, une balance bénéfice risque acceptable et un résultat cohérent avec les connaissances actuelles. L'essai de Bijker *et al.* [BIJKER2006] est l'un des 4 grands essais randomisés démontrant l'intérêt de la radiothérapie adjuvante. Quelques critiques peuvent cependant être faites concernant la représentativité des patientes car la sélection a été faite en amont pour certains centres [BIJKER2002]. L'étude de Meijnen *et al.* présente un nombre important de mastectomies (58 %)[MEIJNEN2008].

La pertinence clinique de certaines études est en revanche plus critiquable [CHUWA2008] [VARGAS2005] [WARREN2005] [OMLIN2006] bien que cette dernière soit la seule étude incluse évaluant la place de la surimpression dans la prise en charge du CCIS. La représentativité des patientes incluses dans ces études peut notamment être remise en cause. Dans l'étude de Chuwa *et al.*, le pourcentage des patientes incluses présentant une tumeur palpable (64 % ou 51,4 %) est très supérieur à celui observé en France, puisque 80 % des patientes présentent une tumeur non palpable [CHUWA2008]. L'étude de Omlin *et al.* n'a inclus que des patientes dont l'âge était inférieur à 45 ans [omlin2006]. La série de Vargas *et al.* a concerné un pourcentage important de patientes qui ont eu une surimpression [VARGAS2005]. Les groupes comparés dans l'étude de Warren *et al.* ne sont pas initialement comparables sur les critères âge, taille, nécrose et recours à l'hormonothérapie [WARREN2005].

De plus, les traitements ne sont pas suffisamment décrits dans l'étude de Omlin *et al.* pour pouvoir exclure l'existence d'un biais de sélection (la chirurgie et les données anatomopathologiques ne sont pas décrites) [OMLIN2006] et les traitements proposés dans les études de Varga *et al.* et Warren *et al.* sont très hétérogènes [VARGAS2005] [WARREN2005]. L'étude de Warren *et al.* montre cependant pour la première fois une différence significative de survie en faveur du traitement adjuvant malgré des caractéristiques histopathologiques plus défavorables [WARREN2005]. L'interprétation des résultats doit néanmoins rester prudente du fait du petit nombre d'événements rapportés (2 % de décès : 17 dans le bras chirurgie seule *versus* 4 dans le bras traitement conservateur). L'étude de Omlin *et al.* présente un intérêt particulier relatif à la surimpression chez les femmes jeunes, malgré des biais indiscutables liés au caractère rétrospectif de l'étude [OMLIN2006].

2.8. Conclusions des données de la littérature

Les conclusions des données de la littérature doivent être considérées avec précaution du fait de la grande hétérogénéité constatée entre les études en termes de critères de jugement étudiés (types de récurrence entre autres), prises en charges thérapeutiques et bras comparés, mais aussi en raison du faible nombre d'études disponibles pour un critère de jugement donné. Les conclusions faites à partir des données de la littérature incluses sont les suivantes :

L'ajout d'une radiothérapie adjuvante à la chirurgie conservatrice est associé à un risque moins élevé de récurrence locale *in situ* (niveau de preuve A) ou invasive (niveau de preuve A). Elle n'a pas d'impact sur la récurrence métastatique (niveau de preuve A), la survie globale (niveau de preuve B1) ou encore la survie spécifique (niveau de preuve B2). Bendavid *et al.* rapportent que les résultats esthétiques, les toxicités et les complications liés à la radiothérapie adjuvante sont jugés satisfaisants [BENDAVID2007]. Par rapport à la mastectomie, le traitement conservateur, associant une chirurgie conservatrice à une radiothérapie, est associé à un risque plus élevé de récurrence locale *in situ* (niveau de preuve B2) ou invasive (niveau de preuve B2). Comme précédemment, le choix du traitement n'influe pas sur la survie globale (niveau de preuve B2) et sur la survie spécifique (niveau de preuve B2).

Il est difficile de conclure quant à la place de la surimpression dans la prise en charge du CCIS, car elle a été étudiée dans la seule étude rétrospective d'Omlin *et al.* [OMLIN2006]. Les auteurs concluent qu'en absence d'essais randomisés, une surimpression peut être considérée en complément de la chirurgie dans le cadre d'un traitement conservateur.

De même, il est difficile de conclure quant à la place de l'hormonothérapie dans la prise en charge du CCIS, car elle a été peu étudiée. La seule synthèse méthodique de Shelley *et al.* [SHELLEY2006] conclut que, bien qu'il existe quelques évidences suggérant que le tamoxifène puisse réduire la récurrence ipsilatérale et l'incidence des cancers contralatéraux, le bénéfice réel est faible et les données sont contradictoires.

3. FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA RECURRENCE

3.1. Facteurs cliniques

L'âge de la patiente a été un facteur pronostique étudié dans 11 des 18 études sélectionnées. Les résultats détaillés des 11 études sont présentés dans le tableau 1 de l'annexe 1. Neuf de ces 11 études ont évalué la valeur pronostique de l'âge sur le risque de récurrence locale [BENDAVID2007] [BIJKER2006] [CUTULI2004] [MACDONALD2005] [MEIJNEN2008] [SAHOO2005] [SCHOUTENVANDERV2007] [SILVERSTEIN2003] [SOLIN2005]. L'âge a été retrouvé comme un facteur pronostique indépendant de la récurrence locale ($p \leq 0,05$ en analyse multivariée) dans 8 des 9 études. D'après les valeurs des *hazard ratio*, la tranche d'âge la plus jeune est associée à un risque de récurrence locale plus élevé qui varie entre 1,89 et 8,66 selon les études [BENDAVID2007] [BIJKER2006] [MACDONALD2005] [MEIJNEN2008] [SCHOUTENVANDERV2007] [CUTULI2004]. Cinq des 9 études analysées fixent un seuil à 40 ans environ [BIJKER2006] [MACDONALD2005] [MEIJNEN2008] [SCHOUTENVANDERV2007] [CUTULI2004].

Les antécédents familiaux de cancer du sein ont été des facteurs pronostiques étudiés dans 2 des 18 études sélectionnées [GUERRIERIGONZAG2009] [BENDAVID2007]. Les résultats détaillés des 2 études sont présentés dans le tableau 11 de l'annexe 1. La synthèse des

données de la littérature est complexe compte tenu de l'hétérogénéité des catégories comparées, des types de récidives étudiés (récidive locale, *in situ*, invasive ...) et du petit nombre d'études. Cette hétérogénéité a conduit à considérer les études individuellement plutôt que dans le cadre d'une analyse globale. L'existence d'antécédents familiaux de cancer du sein a été retrouvé comme un facteur pronostique indépendant de la récidive locale ($p = 0,041$ en analyse multivariée) [BENDAVID2007]. Les antécédents familiaux de premier degré ont également été retrouvés comme facteurs pronostiques indépendants de la récidive ($p \leq 0,05$ en analyse multivariée) tandis que ceux de second degré ne le sont pas ($p > 0,05$ en analyse multivariée) [GUERRIERIGONZAG2009].

3.2. Facteurs anatomopathologiques

Le statut des berges de résection a été un facteur pronostique étudié dans 15 des 18 études sélectionnées. Les résultats détaillés des 15 études sont présentés dans le tableau 2 de l'annexe 1. Onze des 15 études ont évalué la valeur pronostique du statut des marges sur la récidive locale [BENDAVID2007] [BIJKER2006] [CHUWA2008] [CUTULI2004] [MACDONALD2005] [MEIJNEN2008] [RAKOVITCH2007] [SAHOO2005] [SCHOUTENVANDERV2007] [SILVERSTEIN2003] [SOLIN2005]. Le statut des berges de résection a été retrouvé comme un facteur pronostique indépendant de la récidive locale ($p \leq 0,05$ en analyse multivariée) dans 10 de ces études. D'après les valeurs des hazard ratio, des berges non saines ou non négatives sont associées à un risque de récidive locale plus élevé qui varie entre 1,7 à 9,01 selon les études [SCHOUTENVANDERV2007] [BENDAVID2007] [BIJKER2006] [CHUWA2008] [MACDONALD2005] [RAKOVITCH2007] [SAHOO2005] [SOLIN2005] [MEIJNEN2008].

Concernant la récidive ipsilatérale, plus particulièrement étudiée dans la méta-analyse de Dunne *et al.* [DUNNE2009], le risque de récidive ipsilatérale après chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie est significativement réduit :

- si la berge est négative par rapport à une berge positive (OR = 0,36 [0,27 ; 0,47], $p < 0,0001$), à une marge étroite (OR = 0,59 [0,42 ; 0,83], $p < 0,001$) ou à une marge incertaine (OR = 0,56 [0,36 ; 0,87], $p < 0,01$) ;
- si la marge est étroite par rapport à une berge positive (OR = 0,43 [0,24 ; 0,77], $p < 0,01$).

D'après les résultats comparant les valeurs seuil, le risque de récidive ipsilatérale est significativement diminué en cas de marge ≥ 5 mm qu'en cas de marge de 1 mm (OR = 2,89 [1,3 ; 8,1], $p < 0,05$) ou s'il n'y a pas de cellules tumorales sur la surface encrée (OR = 2,56 [1,1 ; 7,3], $p < 0,05$). Enfin, le risque de récidive ipsilatérale est supérieur en cas de marge de 2 mm qu'en cas de marge < 2 mm (OR = 0,53 [0,26 ; 0,96], $p < 0,05$). Par contre, le risque de récidive ipsilatérale n'est pas significativement différent entre une marge ≥ 5 mm et une marge de 2 mm (OR = 1,51 [0,51 ; 5,04], $p > 0,05$) [DUNNE2009].

Le grade nucléaire a été un facteur pronostique étudié dans 6 des 18 études sélectionnées. Les résultats détaillés des 6 études sont présentés dans le tableau 4 de l'annexe 1. Quatre des 6 études ont évalué la valeur pronostique du grade nucléaire sur la récidive locale [MACDONALD2005] [MEIJNEN2008] [RAKOVITCH2007] [SAHOO2005]. Le grade nucléaire a été retrouvé comme un facteur pronostique indépendant de la récidive locale ($p \leq 0,05$ en analyse multivariée) dans 3 de ces études. D'après les valeurs des hazard ratio, un grade nucléaire élevé est associé à un risque de récidive locale accru qui varie entre 1,6 et 4,17 selon les études [MACDONALD2005] [RAKOVITCH2007] [MEIJNEN2008].

La taille tumorale a été un facteur pronostique étudié dans 9 des 18 études sélectionnées. Les résultats détaillés des 6 études sont présentés dans le tableau 3 de l'annexe 1. Cinq des 9

études ont évalué la valeur pronostique de la taille tumorale sur la récurrence locale [BIJKER2006] [MACDONALD2005] [SAHOO2005] [SILVERSTEIN2003] [SOLIN2005]. La taille tumorale a été retrouvée comme un facteur pronostique de la récurrence locale indépendant ($p \leq 0,05$ en analyse multivariée) pour 2 des 5 études [BIJKER2006] [SILVERSTEIN2003]. Elle n'est en revanche pas associée à la récurrence locale pour les 3 autres études [MACDONALD2005] ($p = 0,05$) [SAHOO2005] ($p = 0,61$) [SOLIN2005] ($p = 0,16$).

La **présence de nécrose ou le type de nécrose (comédo nécrose ou non)** ont été des facteurs pronostiques étudiés dans 6 des 18 références sélectionnées. Les résultats détaillés de ces 6 études sont présentés dans le tableau 6 de l'annexe 1. La synthèse des données de la littérature est complexe compte tenu de l'hétérogénéité des catégories comparées, des types de récurrences étudiés (récurrence locale, *in situ*, invasive, cancer controlatéral ...), des critères de jugement évalués, et de la non-identification de la catégorie de référence permettant l'interprétation des *hazard ratio*. Cette hétérogénéité a conduit à considérer les études individuellement plutôt que dans le cadre d'une analyse globale. Cependant, 2 des 6 études ont évalué la valeur pronostique du type de nécrose sur la récurrence locale [MACDONALD2005] [SCHOUTENVANDERV2007]. Les résultats sont contradictoires. Le type de nécrose a été retrouvé comme un facteur pronostique indépendant de la récurrence locale pour Schouten van der Velden *et al.* [SCHOUTENVANDERV2007] ($p < 0,01$ en analyse multivariée), avec un risque de récurrence locale plus élevé en présence de comédo nécrose (HR = 9,3 [3,3 ; 25,9]), tandis qu'il ne l'est pas pour Mac Donald *et al.* ($p = 0,72$ en analyse multivariée) [MACDONALD2005].

La **multifocalité** (présence dans le sein de foyers cancéreux situés dans le même quadrant mammaire que la lésion primitive) a été un facteur pronostique étudié dans 2 des 18 références sélectionnées. Les résultats détaillés de ces 2 études sont représentés dans le tableau 8 de l'annexe 1. La synthèse des données de la littérature est complexe compte tenu de l'hétérogénéité des catégories comparées, des types de récurrences étudiés (récurrence locale, *in situ*, invasive ...), des critères de jugement évalués, du petit nombre d'études et de la non-identification de la catégorie de référence permettant l'interprétation des *hazard ratio*. Cette hétérogénéité a conduit à considérer les études individuellement plutôt que dans le cadre d'une analyse globale. La multifocalité/multicentralité (multicentralité : présence de lésions dans des cadrans différents du sein) n'est pas significativement associée à la récurrence locale pour Guerrieri-Gonzagas *et al.* ($p > 0,05$ en analyse multivariée) [GUERRIERIGONZAG2009]. La présence de multifocalité a été retrouvée comme un facteur pronostique indépendant de la récurrence locale pour Rakovitch *et al.* ($p = 0,01$ en analyse multivariée) avec un risque plus élevé en cas de multifocalité (HR = 1,8 [1,2 ; 2,8]) [RAKOVITCH2007].

Le **type histologique** a été un facteur pronostique étudié dans 3 des 18 références sélectionnées. Les résultats détaillés de ces 3 études sont représentés dans le tableau 9 de l'annexe 1. La synthèse des données de la littérature est complexe compte tenu de l'hétérogénéité des catégories comparées, des types de récurrences étudiés (récurrence locale, *in situ*, invasive, cancer controlatéral ...), des critères de jugement évalués et du petit nombre d'études. Cette hétérogénéité a conduit à considérer les études individuellement plutôt que dans le cadre d'une analyse globale.

L'architecture, la localisation de la tumeur primaire, la présence de microcalcifications ou encore la **classification** ont été des facteurs pronostiques étudiés chacun dans une seule des 18 études sélectionnées. Pour plus de détails sur les résultats obtenus se reporter dans le tableau 12 de l'annexe 1.

3.3. Facteurs biologiques

La valeur pronostique de la récurrence des **facteurs biologiques** (récepteurs à œstrogènes, récepteurs à progestérone, p53, HER-2/neu, Ki-67, bcl2, p21) a été étudiée dans 2 des 18 références sélectionnées [CORNFIELD2004] [GUERRIERIGONZAG2009]. Les résultats détaillés de ces études sont présentés dans le tableau 10 de l'annexe 1. La synthèse des données de la littérature est complexe compte tenu de l'hétérogénéité des catégories comparées, des types de récurrences étudiés (récurrence locale, *in situ*, invasive ...) et du petit nombre d'études. Cette hétérogénéité a conduit à considérer les études individuellement plutôt que dans le cadre d'une analyse globale. Quelle que soit l'étude, les facteurs biologiques ne sont pas significativement corrélés à la récurrence ($p > 0,05$ en analyse multivariée) excepté pour l'expression du Ki-67 (non corrélé au grade) ($< 20 \% \text{ versus } \geq 20 \%$) ($p = 0,026$) [GUERRIERIGONZAG2009].

3.4. Autres facteurs pronostiques de la récurrence

La **prise en charge thérapeutique initiale** a été un facteur pronostique étudiée dans 6 des 18 études sélectionnées. Les résultats détaillés des 6 études sont présentés dans le tableau 5 de l'annexe 1. La synthèse des données de la littérature est complexe compte tenu de l'hétérogénéité des catégories comparées, ce qui a conduit à considérer les études individuellement plutôt que dans le cadre d'une analyse globale. Cependant, 3 de ces 6 études ont évalué la valeur pronostique de l'ajout d'une radiothérapie adjuvante à un traitement conservateur sur la récurrence locale [BIJKER2006] [CHUWA2008] [RAKOVITCH2007]. La radiothérapie adjuvante a été retrouvée comme un facteur pronostique indépendant de la récurrence locale ($p \leq 0,05$ en analyse multivariée) dans 2 des études [BIJKER2006] [RAKOVITCH2007] tandis qu'elle ne l'est pas pour Chuwa *et al.* [CHUWA2008] ($p = 0,88$). D'après les valeurs des *hazard ratio* obtenus en cas de significativité, l'absence de radiothérapie adjuvante est associée à un risque de récurrence locale plus élevé.

Le **mode de détection** a été un facteur pronostique étudié dans 4 des 18 études incluses. Les résultats détaillés des 4 études sont présentés dans le tableau 7 de l'annexe 1. La synthèse des données de la littérature est complexe compte tenu de l'hétérogénéité des catégories comparées, des types de récurrences étudiés (récurrence locale, invasive ...) et du petit nombre d'études. Cette hétérogénéité a conduit à considérer les études individuellement plutôt que dans le cadre d'une analyse globale. Cependant, 2 des 4 études ont évalué la valeur pronostique d'une détection radiologique *versus* détection symptomatique sur la récurrence locale [BIJKER2006] [SCHOUTENVANDERV2007]. Le mode de détection a été retrouvé comme un facteur pronostique indépendant de la récurrence locale ($p < 0,05$ en analyse multivariée) avec un risque de récurrence locale plus élevé en cas de détection symptomatique qui est de 1,5 à 2,1 selon l'étude.

3.5. Commentaires cliniques et méthodologiques

Treize des 18 études incluses sont cliniquement pertinentes [BIJKER2006] [CORNFIELD2004] [CUTULI2004] [DUNNE2009] [FISHER2007] [GUERRIERIGONZAG2009] [HOLMBERG2008] [KERLIKOWSKIE2003] [MACDONALD2005] [RAKOVITCH2007] [RINGBERG2007] [SAHOO2005] [SOLIN2005]. Les populations couvertes dans ces études sont représentatives de celles vues en pratique, les facteurs pronostiques mis en évidence sont significatifs de la récurrence (grade nucléaire, statut des berges, taille tumorale, présence de nécrose) et les covariables pouvant influencer leur effet ont été prises en compte. Pour ces 13 études, les critères de jugement ont été correctement mesurés et l'analyse statistique proposée est adaptée. À noter que pour Rakovitch *et al.* [RAKOVITCH2007], la multifocalité a été définie de façon précise et

reproductible conformément à la définition de Sikand *et al.* : présence histologique de plus d'une zone de CCIS avec un espace sain d'au moins 5 mm dans le même quadrant du sein [SIKAND2005].

Les 5 autres études [BENDAVID2007] [CHUWA2008] [MEIJNEN2008] [SILVERSTEIN2003] [SCHOUTENVANDERV2007] présentent des limites méthodologiques qu'il est important de souligner. L'étude de Ben-David *et al.* présente un effectif faible par rapport aux autres séries considérées (198 patientes) et le seuil utilisé pour les marges d'exèse n'est pas suffisamment précis laissant la liberté de rattacher la valeur 3 mm à l'un ou l'autre des groupes comparés (≤ 3 mm *versus* ≥ 3 mm) [BENDAVID2007]. L'étude de Chuwa *et al.* [CHUWA2008] a inclus des patientes dont la représentativité peut être remise en cause, avec seulement 12 cas de récidives locales observées et 64 % de tumeurs papables (patientes incluses à Singapour) alors que ce taux est d'environ 80 % en France. L'étude de Silverstein *et al.* présente un biais d'inclusion dû à la non-randomisation de la radiothérapie [SILVERSTEIN2003]. Et enfin les études de Schouten van der velden *et al.* et Meijnen *et al.* ont été réalisées sur des séries qui présentaient un taux élevé de patientes avec mastectomie (51 % et 58 % respectivement) dont certaines étaient des mastectomies de rattrapage après chirurgie conservatrice [SCHOUTENVANDERV2007] [MEIJNEN2008]. Les résultats non cohérents obtenus dans ces études pour l'âge et le statut des berges peuvent sans doute s'expliquer par le fort taux de mastectomie pratiquée dans ces séries. Enfin, dans l'étude de Guerrieri-Gonzaga *et al.*, l'expression du Ki-67 n'a pas été étudiée en corrélation avec le grade [GUERRIERIGONZAG2009].

3.6. Conclusions des données de la littérature

L'âge jeune, des berges d'exérèse positives ou « limites », un grade nucléaire élevé sont des facteurs de risque accrus de récidive locale après un traitement conservateur (chirurgie conservatrice suivie au non d'une radiothérapie). Il est difficile de conclure quand aux seuils compte tenu de l'hétérogénéité des catégories comparées dans les différentes études. Pour l'âge, un seuil de 40 ans peut néanmoins être retenu, car souvent utilisé. Pour le statut des berges, Dunne *et al.* concluent qu'une marge minimale de tissu sain de 2 mm semble être aussi pertinente qu'une valeur plus élevée en cas de traitement conservateur combinant une chirurgie à une radiothérapie [DUNNE2009].

La valeur pronostique de la taille tumorale n'est pas clairement mise en évidence étant donné l'hétérogénéité des résultats obtenus.

Les facteurs biologiques ne semblent pas significativement associés à la récidive. Il est difficile de conclure concernant les autres facteurs pronostiques évalués étant donné le petit nombre de références lié aux hétérogénéités mises en évidence.

Il est difficile de conclure quand à la valeur pronostique de la nécrose à partir des études analysées (petit nombre, résultats contradictoires).

4. DISCUSSION

Lorsque le diagnostic de CCIS est posé, la première étape de la prise en charge thérapeutique doit tenir compte :

1. de la possibilité d'effectuer un traitement conservateur. Si une exérèse large avec obtention de berges saines est possible et que les résultats esthétiques sont acceptables, la chirurgie conservatrice doit être proposée. Dans le cas contraire, un traitement non conservateur doit être envisagé. La mastectomie reste alors l'attitude standard sous réserve de l'accord de la patiente. La radiothérapie doit être une option à envisager uniquement après avoir informé la patiente du risque accru de récurrence dans ce cas ;
2. du choix de la patiente informée du risque de récurrence variable en fonction de la prise en charge (décision médicale partagée).

Si le choix d'un traitement conservateur a été fait, la deuxième étape thérapeutique doit tenir compte du statut des berges d'exérèse glandulaires latérales et non pas de la distance par rapport au plan anatomique (aponévrose et peau) (cf. Limites d'exérèse). Le seuil a été fixé à 2 mm d'après les résultats récents de la littérature et notamment ceux obtenus à partir de la méta-analyse de Dunne *et al.* [DUNNE2009]. Ainsi :

- en cas de marge de tissu sain ≥ 2 mm, une radiothérapie de l'ensemble du sein (dose minimale de 50 Gy en 25 fractions), associée ou non à une surimpression, est indiquée ;
- en cas de marge de tissu sain < 2 mm, une reprise chirurgicale (ré-excision avec obtention de marges supérieures à 2 mm et irradiation de la totalité du sein \pm surimpression ou mastectomie) est indiquée.

Les nouvelles données de la littérature confirment la place de la radiothérapie adjuvante déjà mise en évidence à partir de 3 essais randomisés [FISHER1993] (NSABP B-17) [JULIEN2000] (EORTC 10853) [HOUGHTON2003] (UKCCCR) (cf. annexe 2).

La possibilité de ne pas pratiquer une irradiation en postopératoire a été soulevée pour les lésions inférieures à 5 mm. Cette option n'a pas été retenue étant donné les résultats des 4 essais randomisés reconnus dans le domaine qui ont démontré le bénéfice de la radiothérapie adjuvante à partir de population incluant toute taille lésionnelle⁷. Aucune analyse en sous-groupe n'a permis d'identifier une population de patientes pour lesquelles la radiothérapie adjuvante n'avait pas de bénéfice. De même, Holmberg *et al.* n'ont pu identifier un groupe pronostique de patientes pour lesquelles une radiothérapie adjuvante ne serait pas nécessaire après une chirurgie conservatrice, malgré des résultats encourageants [HOLMBERG2008]. L'effet de la radiothérapie sur la récurrence ipsilatérale aurait tendance à être associé à l'âge ($p = 0,07$ en analyse multivariée). En absence de radiothérapie adjuvante, l'incidence cumulée de la récurrence ipsilatérale est similaire entre les catégories d'âge (< 50 ans *versus* 50-57 ans *versus* 58-64 ans *versus* ≥ 65 ans). Dans le bras avec radiothérapie, elle augmente de 6 % chez les femmes plus âgées et de 20 % chez les femmes jeunes. La réduction de risque absolu observé à 8 ans est 18 % chez les femmes âgées. Elle est plus modeste chez les femmes jeunes (6 %). Cette observation se retrouve à 10 ans.

L'indication d'une surimpression en cas de traitement conservateur est discutée. Aucun essai randomisé n'a évalué son apport dans le cadre d'une prise en charge

⁷ Essai NSABP B-17 [FISHER1993] [FISHER1998] [FISHER2001], essai EORTC 10853 [JULIEN2000] [BIJKER2006], essai UKCCCR [HOUGHTON2003] et essai SWE DCIS [EMDIN2006] [HOLMBERG2008]
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE | CANCER DU SEIN IN SITU

conservatrice. Les études rétrospectives l'ont utilisée dans des situations très variables (marge limite, femme jeune ...) ou de façon systématique pour certains auteurs. Les auteurs d'une série rétrospective monocentrique récemment publiée concluent que chez des patientes sélectionnées avec des marges limites (inférieures à 2 mm ou très focalement envahies), la re-excision peut être évitée si une dose d'irradiation totale suffisante est délivrée (au moins égale à 66 Gy au niveau du lit tumoral) [MONTEAU2009]. L'objectif principal de cette analyse était d'évaluer la place de la re-excision dans le cadre d'une prise en charge conservatrice. Les bras comparés ne diffèrent pas uniquement par rapport à la surimpression (chirurgie conservatrice + re-excision (N = 61) + mastectomie (N = 6) *versus* chirurgie conservatrice + re-excision (N = 61) + radiothérapie (N = 55) + surimpression (58,2 % des cas) *versus* chirurgie conservatrice + radiothérapie adjuvante (N = 147) + surimpression (91,8 % des cas)). De plus, ces résultats ne sont applicables que pour des patientes âgées de plus de 40 ans. Ils nécessitent une confirmation par d'autres études.

Le groupe de travail a opté pour une attitude consensuelle en proposant les trois options suivantes :

- pas de surimpression ;
- surimpression du lit tumoral en élargissant les facteurs de risques à ceux décrits dans le chapitre « Facteurs pronostiques de la récurrence » ;
- inclusion dans un essai clinique.

Le positionnement des experts par rapport aux indications du ganglion sentinelle (GAS) a été très discuté eu égard au contexte actuel de l'essai CINNAMOME en cours (cf. Registre des essais cliniques publié sur le site de l'INCa www.e-cancer.fr), au manque de données de la littérature, à la volonté de limiter son utilisation trop répandue (21,3 % des patients ont un GAS [CUTULI2009] et aux conclusions des travaux de l'*European institut of oncology* qui décrivent l'expérience à 10 ans à partir de 854 patientes atteintes d'un CCIS, selon lesquels la technique du ganglion sentinelle ne devrait pas être considérée comme un standard dans la prise en charge du CCIS, étant donné la faible prévalence d'un envahissement ganglionnaire [INTRA2008]. À l'issue de la relecture nationale, les indications systématiques ou optionnelles du ganglion sentinelle ont été précisées ainsi que des non-indications. Les experts ont précisé que le curage ganglionnaire n'avait pas d'indication dans la prise en charge du CCIS.

Parce qu'aucune nouvelle donnée de la littérature n'a été publiée depuis 2001 [FISHER2001], l'hormonothérapie n'est pas indiquée en dehors d'essais prospectifs randomisés. Aucune option n'a été formulée pour les patientes hormonosensibles malgré les données récentes de l'*American society of clinical oncology* qui recommandent une hormonothérapie chez la femme présentant un risque accru de cancer du sein [VISVANATHAN2009] ou encore les résultats de l'essai du *National surgical adjuvant breast and bowel project* B-24 (NSABP B-24) [FISHER1999] [FISHER2001] qui ont montré que l'ajout du tamoxifène réduit le risque de récurrence ipsilatérale (invasive ou non) (7,7 % (tamoxifène) *versus* 11,1 % (placebo), $p = 0,0003$) et le développement de cancers contralatéraux (invasif ou non) (2,3 % (tamoxifène) *versus* 4,9 % (placebo), $p = 0,01$). À noter qu'un plus grand nombre de cancers de l'endomètre a été observé dans le bras avec tamoxifène (1,2 % *versus* 0,6 %, différence statistiquement non significative). Cependant, comme le souligne Abram Recht dans son analyse publiée dans *Ductal carcinoma in situ of the breast* [SILVERSTEIN2002], l'impact du tamoxifène est plus élevé en cas de marges positives ou indéterminées. Or, ces situations représentent respectivement 16 % et 10 % des patientes incluses dans l'essai NSABP B-24. De plus, aucune analyse combinant le statut des marges et l'âge n'a été faite. En conséquence et parce qu'aucune nouvelle donnée n'a été publiée depuis 2001, la recommandation initiale a été

maintenue. L'hormonothérapie ne doit pas être le traitement de rattrapage d'un traitement local insuffisant.

Afin de préciser la place du ganglion sentinelle, de la surimpression et de l'hormonothérapie dans la prise en charge du CCIS, des essais sont en cours, notamment :

- IBIS II (DCIS) : essai international de phase 3 randomisé comparant deux hormonothérapies, par tamoxifène ou par anastrozole, chez des femmes ménopausées entre 40 et 70 ans, opérées d'un carcinome canalaire *in situ* du sein (au 15 juin 2009, la clôture été prévue le : 11/05/2012) ;
- NSABP B-35 : essai américain de phase 3 randomisé comparant l'anastrozole au tamoxifène chez la femme ménopausée atteinte d'un CCIS après traitement associant une chirurgie mammaire conservatrice suivie d'une radiothérapie ;
- BONBIS : essai français de phase 3 randomisé évaluant l'efficacité d'un complément de radiothérapie, après traitement conservateur, chez des patientes ayant un cancer du sein (au 15 juin 2009, la clôture été prévue le : 19/05/2011) ;
- CINNAMOME : essai français évaluant l'apport du ganglion axillaire sentinelle (GAS) associé à une mastectomie, chez des patientes ayant un cancer du sein *in situ* (au 15 juin 2009, la clôture été prévue le : 31/12/2010).

L'impact de leurs résultats sur la prise en charge devra être évalué au moment de leur publication.

Le consensus d'experts s'est également positionné sur les modalités techniques suivantes.

- ✓ En cas de chirurgie conservatrice et bilan postopératoire :
 - l'exérèse doit être monobloc et vise à enlever la totalité des lésions (berges saines) en entraînant un minimum de préjudice esthétique pour le sein conservé ;
 - la chirurgie carcinologique conservatrice doit réséquer la glande sur toute son épaisseur (au contact de la peau en antérieur et du muscle en postérieur). L'exérèse des lésions infracliniques doit être guidée par un repérage par imagerie ;
 - la pièce d'exérèse doit être transmise orientée et non ouverte au pathologiste ;
 - une radiographie de la pièce opératoire en cas de microcalcifications doit être réalisée pour être comparée avec la mammographie préopératoire (repérage). Elle doit être faite sur une pièce opératoire orientée par le chirurgien selon une procédure préétablie avec le pathologiste. Elle doit comprendre au moins une incidence frontale. Elle doit être réalisée avec une technique d'agrandissement géométrique (mammographie) ;
 - un compte rendu de radiographie de la pièce opératoire doit être effectué ;
 - une mammographie postopératoire doit être réalisée en cas de doute sur l'exhaustivité de l'exérèse ;
 - les recoupes éventuelles doivent également être orientées par rapport à la pièce d'exérèse ;
 - une radiographie des recoupes doit être réalisée en cas d'échec d'exérèse ou d'exérèse incomplète des calcifications.
- ✓ La réexcision doit enlever la totalité des lésions résiduelles en préservant l'esthétique du sein conservé.
- ✓ En cas de mastectomie totale simple :
 - Elle doit réaliser une exérèse glandulaire la plus complète possible en emportant la plaque aréolo-mamelonnaire.
 - Une mastectomie avec conservation de l'étui cutané, en cas de reconstruction mammaire immédiate, peut être envisagée. De même, une mastectomie sous-cutanée avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire peut être envisagée seulement dans le cadre d'essais.

CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* : SURVEILLANCE

RECOMMANDATIONS

SURVEILLANCE APRÈS TRAITEMENT CONSERVATEUR

- ✓ La surveillance après traitement conservateur repose sur un examen clinique, une mammographie et une échographie bilatérales annuelles.
- ✓ La réalisation de la première mammographie de contrôle est recommandée à 6 mois de la fin de la radiothérapie adjuvante.
- ✓ Pour les femmes jeunes (<40 ans) une surveillance clinique bimanuelle les 5 premières années est recommandée.
- ✓ Chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1/BRCA2 ou à haut risque de cancer du sein⁸ une IRM mammaire bilatérale annuelle est recommandée.
- ✓ Si la surveillance est difficile par mammographie et échographie (sein très dense ou très remanié et femme jeune < 40 ans), une surveillance par IRM mammaire peut être discutée.

SURVEILLANCE APRÈS TRAITEMENT NON CONSERVATEUR

- ✓ La surveillance après traitement non conservateur repose sur un examen clinique annuel, une mammographie et une échographie controlatérales annuelles.
- ✓ Chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1/BRCA2 ou à haut risque de cancer du sein⁷, une IRM mammaire controlatérale annuelle est recommandée.

DANS TOUS LES CAS

- ✓ Aucun examen de recherche des métastases n'a de place dans la surveillance des CCIS traités.
- ✓ Il n'y a aucune indication du dosage des marqueurs tumoraux sériques.

⁸ Haut risque génétique de cancer du sein (consultation oncogénétique) : tests génétiques négatifs mais histoire familiale conférant un risque absolu cumulé supérieur à 30 %.

ARGUMENTAIRE

CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* : SURVEILLANCE

Malgré un bon pronostic avec une survie globale à 10 ans supérieure à 95 %, le taux de récurrence invasive peut atteindre 13 % selon le traitement pour les études les plus récentes incluant un grand nombre de patientes [BIJKER2006] (1 010 patientes) [LEE2006] (1 236 patientes), [VIANI2007] (3 665 patientes). Ainsi, une surveillance post-thérapeutique doit être mise en place. Une analyse des données de la littérature éclairée par un avis d'experts a permis de définir des recommandations de surveillance d'un CCIS suite à un traitement conservateur ou suite à une mastectomie.

1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 3, 4 et 5.

Aucune des nouvelles études identifiées n'a comparé différents protocoles de surveillance du patient après CCIS traité. Les données retenues correspondent donc aux protocoles de surveillance décrits dans les études incluses précédemment [BENDAVID2007] [BIJKER2006] [CHUWA2008] [HOLMBERG2008] [MEIJNEN2008] [VARGAS2005] [WONG2006].

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les protocoles de surveillance rapportés par les différentes études sont présentés dans le tableau 3.

3. CONCLUSION ET DISCUSSION

Les recommandations établies résultent principalement du consensus d'experts (experts du groupe de travail et relecteurs) du fait du manque de données de la littérature.

La récurrence locale doit être suspectée devant l'apparition de nouvelles calcifications ou d'autres anomalies mammographiques nécessitant ainsi des prélèvements percutanés à visée diagnostique.

L'échographie doit être systématique au même titre que l'examen clinique ou la mammographie. Bien qu'elle ne soit pas contributive en cas de seins clairs. Il en est de même en cas de surveillance controlatérale suite à un traitement non conservateur.

Étant donné un risque de récurrence plus élevé chez la femme jeune (< 40 ans), notamment pendant les 5 premières années, une surveillance clinique rapprochée est justifiée (biannuelle et non annuelle). Cette surveillance rapprochée ne s'applique pas en cas de surveillance controlatérale suite à un traitement non conservateur.

La place de l'IRM est plus discutée. D'après les données du rapport portant sur l'estimation des besoins de la population pour les 10 années à venir en termes d'accès aux consultations et aux tests d'oncogénétique [BONAITIPELLIE2008], l'IRM mammaire doit être annuelle chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1/BRCA2 ou chez la femme à haut risque de cancer du sein (consultation d'oncogénétique : tests génétiques négatifs, mais histoire familiale conférant un risque absolu cumulé supérieur à 30 %). Il en est de même en cas de

surveillance controlatérale suite à un traitement non conservateur étant donné le risque existant au niveau du sein controlatéral.

Si le sein est très dense ou très remanié et que la patiente est jeune, une IRM mammaire peut être envisagée en cas de surveillance par mammographie et échographie difficile par exemple, en cas de suspicion faible de récurrence locale avec une biopsie radioguidée possiblement difficile à réaliser en l'absence de cible précise (ex : modification d'une désorganisation architecturale en mammographie sans anomalie clinique ou échographique). Un seuil peut être fixé à 40 ans, bien qu'en pratique, l'IRM puisse être envisagée si la patiente est plus âgée, mais qu'elle présente les caractéristiques décrites ci-dessus. Les problèmes de contraception (pilule, stérilet) doivent être pris en compte.

Enfin, il serait intéressant de structurer une étude d'évaluation de la qualité de vie des patientes afin de recueillir des informations sur la vie sociale, la vie professionnelle et la sexualité qui permettraient d'améliorer la qualité de la prise en charge de ces patientes.

TABLEAU 3. Protocoles de surveillance décrits dans les références incluses

REFERENCES	PRISE(S) EN CHARGE THERAPEUTIQUE(S)	PROTOCOLE DE SURVEILLANCE
[BENDAVID2007]	Chirurgie conservatrice + radiothérapie de l'ensemble du sein (dose médiane de 50 Gy) ± ré-excision ± curage axillaire ± surimpression (dose médiane de 10 Gy) ± Tamoxifène	Après la radiothérapie : tous les 6 mois pendant 5 ans puis annuellement. Mammographie bilatérale annuelle. Examen physique. Evaluation des résultats esthétiques.
[BIJKER2006]	Excision locale complète + radiothérapie de l'ensemble du sein (dose prescrite 50 Gy) versus excision locale complète Pas de Tamoxifène ; pas de surimpression	Tous les 6 mois pendant 10 ans après le traitement puis annuellement. Mammographie bilatérale annuelle.
[CHUWA2008]	Excision locale large <i>versus</i> excision locale large + radiothérapie (dose prescrite 5000 c Gy) + surimpression (dose prescrite 1000 cGy) ou mastectomie ± curage axillaire ± tamoxifène	Tous les 3-6 mois pendant 3 ans après la fin du traitement, puis tous les 6-12 mois pendant 2 ans puis annuellement. Mammographie à 6 mois puis annuelle.
[HOLMBERG2008]	Chirurgie conservatrice seule <i>versus</i> chirurgie conservatrice seule + radiothérapie (dose prescrite 50 Gy)	Examen clinique biannuel + mammographie annuelle pendant 5 ans puis annuellement.
[MEIJNEN2008]	Excision locale large seule <i>versus</i> excision locale large + radiothérapie de l'ensemble du sein (50 Gy) ± surimpression (16 Gy) Ou mastectomie	Tous les 3-6 mois pendant 2 ans après le traitement (traitement conservateur et mastectomie) puis tous les 6 mois (traitement conservateur) ou 12 mois (mastectomie) pendant 3 ans puis annuellement (traitement conservateur seulement). Mammographie annuelle.
[VARGAS2005]	Chirurgie mammaire conservatrice seule Chirurgie mammaire conservatrice + radiothérapie de l'ensemble du sein (dose moyenne 46 Gy) ± surimpression (dose moyenne totale de 61 Gy) Mastectomie ± radiothérapie ± curage axillaire ± Tamoxifène (33/367) Pas de chimiothérapie adjuvante	Tous les 3 mois pendant 2 ans après la fin de la radiothérapie puis tous les 6 mois. Mammographie à 6 mois puis annuelle.
[WONG2006]	Excision large ± ré-excision	Examen physique au moins tous les 6 mois. Mammographie ipsilatérale tous les 6 mois pendant 5 ans puis annuelle. Mammographie controlatérale annuelle.

CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* : PRISE EN CHARGE DE LA RÉCIDIVE

RECOMMANDATIONS

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES RÉCIDIVES DE CCIS APRÈS TRAITEMENT CONSERVATEUR (CHIRURGIE + RADIOTHÉRAPIE)

Une récurrence doit être suspectée devant l'apparition d'une nouvelle anomalie clinique (notamment une masse, une rétraction du mamelon, un écoulement sanglant) ou radiologique (notamment de nouvelles calcifications ou d'autres anomalies mammographiques). Des prélèvements percutanés à visée diagnostique sont alors réalisés.

RÉCIDIVE NON INVASIVE	RÉCIDIVE INVASIVE
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Mastectomie totale simple ✓ Reconstruction mammaire immédiate ou différée systématiquement proposée ✓ Pas de ganglion sentinelle. ✓ Pas de curage axillaire immédiat. ✓ Si découverte d'un cancer infiltrant sur mastectomie : curage secondaire 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Mastectomie totale simple ✓ Curage axillaire homolatéral. ✓ Traitement médical adjuvant et/ou radiothérapie à discuter. ✓ Reconstruction mammaire immédiate ou différée proposée en fonction des différents traitements associés.

En cas de récurrence invasive ou non invasive, si la patiente n'a pas bénéficié de radiothérapie lors du traitement initial, un éventuel traitement conservateur radiochirurgical est à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES RÉCIDIVES DE CCIS APRÈS TRAITEMENT NON CONSERVATEUR

RÉCIDIVE NON INVASIVE	RÉCIDIVE INVASIVE
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Excision au large avec berges saines. ✓ Pas de curage axillaire. ✓ Une radiothérapie de paroi peut être discutée 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Stratégie thérapeutique à discuter après bilan d'extension locorégional complet.

ARGUMENTAIRE

CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* : PRISE EN CHARGE DE LA RÉCIDIVE

Malgré un bon pronostic avec une survie globale à 10 ans supérieure à 95 %, le taux de récurrence invasive peut atteindre 13 % selon le traitement pour les études les plus récentes incluant un grand nombre de patientes [BIJKER2006] (1 010 patientes) [LEE2006] (1 236 patientes), [VIANI2007] (3 665 patientes).

Une analyse des données de la littérature éclairée par un avis d'experts permet de définir des recommandations de prise en charge de la récurrence de CCIS, suite à un traitement conservateur ou suite à une mastectomie.

1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographiques sont présentés dans les annexes 3, 4 et 5.

Trois nouvelles études rétrospectives publiées depuis 2003 (fin de la période couverte en 2005 [CUTULI2005]) ont été sélectionnées [SOLIN2005A].[PINSKY2007] [MILLIS2004]. Les caractéristiques des études sont présentées dans le tableau 25 de l'annexe 1.

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

L'hétérogénéité des 3 études sélectionnées n'a pas permis une analyse globale des données. Les résultats de chaque étude sont présentés individuellement.

L'étude de Solin *et al.* a évalué le gain clinique après traitement de rattrapage (chirurgie mammaire conservatrice et radiothérapie adjuvante) chez 90 patientes présentant une récurrence locale ou locorégionale après chirurgie conservatrice, suivie d'une radiothérapie pour un CCIS détecté par mammographie [SOLIN2005A]. Les auteurs ont rapporté une survie globale de 90 % à 5 ans et de 83 % à 10 ans. La survie spécifique est de 95 % à 5 et 10 ans et la survie sans métastases à distance est de 91 % à 5 et 10 ans. Une histologie invasive ou la présence de nodule lymphatique axillaire positif se sont révélés des facteurs pronostiques péjoratifs pour le développement ultérieur de métastases à distance ($p < 0,001$), contrairement à la méthode de détection de la récurrence locale (mammographie seule *versus* autre) ($p = 0,18$). Le délai par rapport à la récurrence locale (≤ 5 ans *versus* > 5 ans), l'âge (≤ 49 ans *versus* > 50 ans), une mastectomie de rattrapage ou l'utilisation d'un traitement systématique ne sont pas associés au développement de métastases à distance ($p \geq 0,10$).

L'étude de Pinsky *et al.* a rapporté le délai de la récurrence invasive et non invasive chez 32 patientes [PINSKY2007]. Le délai moyen observé était de 4,5 ans.

L'étude de Millis a comparé le grade de la récurrence à celui de la tumeur initiale chez 122 patientes [MILLIS2004]. Le grade de la récurrence s'est avéré fortement corrélé à celui de la tumeur primitive ($\kappa = 0,679$) qui est le même dans 84 % des cas [MILLIS2004].

3. COMMENTAIRES CLINIQUES ET METHODOLOGIQUES

Les études présentent une qualité méthodologique discutable de part leur caractère rétrospectif. Néanmoins, ces études ont été sélectionnées en raison du faible nombre de données disponibles sur la récurrence.

4. CONCLUSION

L'hétérogénéité des études retrouvées ne permet pas de conclure quant à la prise en charge de la récurrence de CCIS traité.

5. DISCUSSION

Les données de la littérature portant sur la prise en charge des récurrences sont peu nombreuses et principalement issues de séries rétrospectives. Les recommandations établies résultent donc principalement du consensus d'experts (experts du groupe de travail et relecteurs).

En cas de récurrence (invasive ou non invasive) de CCIS après traitement conservateur, les indications du ganglion sentinelle ou d'un second traitement conservateur ont été discutées. Après avoir précisé que les recommandations établies concernaient la récurrence survenant après chirurgie conservatrice et radiothérapie, la technique du ganglion sentinelle ou un second traitement conservateur ne sont pas validés dans cette situation (patiente opérée et irradiée). Le ganglion sentinelle n'est d'ailleurs pas indiqué en cas de récurrence non invasive. En revanche, si la patiente n'a pas bénéficié de radiothérapie lors du traitement initial, un éventuel traitement conservateur radiochirurgical est à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire.

En cas de récurrence invasive après traitement non conservateur, la stratégie thérapeutique doit être définie lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire après bilan d'extension locorégional complet. Elle peut comporter une excision au large avec berges saines, un curage axillaire homolatéral, une radiothérapie (paroi et ganglionnaire), une chimiothérapie ou encore une hormonothérapie. La décision de l'ablation d'une éventuelle prothèse ou éventuel sein reconstruit sera faite au cas par cas en fonction du type histologique, du risque de séquelles et du choix de la patiente. Si la récurrence est non invasive (situation très rare), la radiothérapie de paroi est une option.

CARCINOME LOBULAIRE *IN SITU* : PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

RECOMMANDATIONS

DIAGNOSTIC

La stratégie diagnostique est identique à celle des CCIS. Le diagnostic de CLIS est fait sur l'examen anatomopathologique d'un prélèvement biopsique.

La prise en charge thérapeutique est orientée par la classification LIN (lobular intraepithelial neoplasia) divisée en trois catégories (LIN 1 à 3) (OMS 2003).

Classification proposée par l'OMS des lésions lobulaires [TAVASSOLI2003]

Grades	Description
LIN1	Remplacement partiel ou complet, ou déplacement des cellules épithéliales normales des acini à l'intérieur de un ou plusieurs lobules par la prolifération de cellules généralement uniformes, qui peuvent remplir, mais non distendre, les lumières acineuses atteintes, comparé aux acini adjacents non atteints.
LIN2	Prolifération plus abondante de cellules identiques remplissant et distendant certains ou tous les acini. Les bordures acineuses restent distinctes et séparées avec persistance de stroma entre les différents acini. Quelques lumières acineuses résiduelles peuvent persister.
LIN3	Type 1. Prolifération de cellules identiques, mais parfois des cellules plus atypiques peuvent prédominer. Un paramètre important est le degré massif de distension des acini de telle façon que les acini peuvent apparaître confluents. Le stroma interacineux est rarement visible (<i>macroacinar LIN</i>) CLIS. Type 2. Cellules proliférantes de type « bague à chaton » ou pléiomorphe. Dans ce cas-là, une distension acineuse importante peut ne pas être présente (<i>signet ring cell LIN, pleomorphic LIN</i>). Type 3. Distension acineuse avec nécrose centrale (<i>necrotic LIN</i>)

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES LIN1 ET LIN2

LIN 1

- ✓ Une surveillance est recommandée.
- ✓ La surveillance est identique à celle décrite pour les CCIS traités par traitement conservateur.
- ✓ En cas de facteurs de risques (antécédents familiaux ou personnels, lésions histologiques à risques) ou de discordance radio-pathologique (prélèvements biopsiques non représentatifs de l'image radiologique): une biopsie chirurgicale peut être discutée.

LIN 2

- ✓ Biopsie chirurgicale puis surveillance.
- ✓ La surveillance est identique à celle décrite pour les CCIS traités par traitement conservateur.

Pour les LIN1 et LIN2, il n'y aucune indication à réaliser

- ✓ une mastectomie.
- ✓ une radiothérapie.
- ✓ Une hormonothérapie.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES LIN3

- ✓ Le traitement initial des LIN3 repose sur une exérèse chirurgicale avec examen anatomopathologique de la pièce opératoire.
- ✓ La prise en charge est ensuite définie en fonction des résultats de cet examen.
- ✓ La surveillance est identique à celle décrite pour les CCIS traités par traitement conservateur.

LIN3 TYPE 1 (Non pléiomorphe et absence de nécrose et sans bague à chaton après examen de la pièce opératoire)	LIN3 TYPE 2 OU 3 Pléiomorphe ou avec nécrose ou en bague à chaton après examen de la pièce opératoire
<ul style="list-style-type: none">✓ Exérèse chirurgicale et examen anatomopathologique de la pièce opératoire.✓ Pas de reprise si berges atteintes (idem LIN1 et LIN2).✓ Pas de radiothérapie.✓ Pas d'hormonothérapie.✓ Surveillance (cf. CCIS).	<ul style="list-style-type: none">✓ Exérèse chirurgicale et examen anatomopathologique de la pièce opératoire.✓ Obtention de berges saines pour le contingent pléiomorphe et/ou le contingent avec nécrose et/ou bague à chatons.✓ Une radiothérapie peut être discutée.✓ Surveillance (cf. CCIS).

ARGUMENTAIRE

CARCINOME LOBULAIRE *IN SITU* : PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

Le terme de carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) a été créé par Foote et Stuart en 1941 [FOOTE1941] pour décrire « *a rare form of mammary cancer* ». Il s'agissait d'une lésion ressemblant au carcinome lobulaire invasif, mais encore entourée par la membrane basale [ANDERSON2002] [RAMPAUL2006] [LAKHANI2006]. Sa signification exacte a été longtemps débattue, variant entre simple « marqueur de risque » et véritable « précurseur d'un cancer invasif (lobulaire ou canalaire) ». Toujours est-il qu'un antécédent de carcinome lobulaire *in situ* augmente le risque de survenue d'un cancer du sein invasif de 1 à 2% par an, entraînant un risque cumulé sur un vie de 30% à 40% chez ces patientes [LAKHANI2006].

Le CLIS est une entité pathologique ou une population uniforme de cellules rondes ou polygonales non cohésives intéressant au moins la moitié d'une unité lobulaire du sein. La distinction avec une hyperplasie lobulaire atypique (HLA) est souvent très difficile, d'autant plus que les deux lésions coexistent souvent [SIGALZAFRANI2003] [BIBEAU2005] et leur signification pronostique est similaire [PAGE2005]. Pour cette raison, Haagensen et Rosen, en 1978, avaient regroupé ces deux lésions sous le terme de néoplasie lobulaire (NL) [HAAGENSEN1978]. En 2003, l'équipe de Tavassoli et l'OMS [TAVASSOLI2003] ont proposé une nouvelle classification en utilisant le terme de « *lobular intraepithelial neoplasia* » (LIN), avec trois catégories : LIN1, 2 et 3 (cf. Classification). Cette dernière correspond aux lésions les plus agressives, incluant la variante pleiomorphe et celle avec nécrose.

Plus récemment, des données publiées en 2007 font un état des lieux sur les lésions lobulaires [CUTULI2007] : il s'agit toujours d'une pathologie rare, faisant l'objet de différentes classifications anatomopathologiques, avec des modalités de diagnostic non spécifiques, et dont les données de la littérature sont très hétérogènes. On retrouve en effet, le plus souvent, de petites séries rétrospectives, incluant un mélange de lésions classées soit CLIS, soit NL, avec une proportion plus ou moins importante d'hyperplasies lobulaires atypiques (HLA). Les procédures chirurgicales sont très variables incluant une simple biopsie (le plus souvent macrobiopsie 11 ou 8 Gauge, mais parfois microbiopsie 14 Gauge, avec, dans ce cas, une « fiabilité » diagnostique bien inférieure). Un autre problème très important concerne les modalités d'évaluation des « rechutes intramammaires » et de la survenue des cancers du sein contralatéraux après biopsie-exérèse (plus ou moins large, le plus souvent sans connaissance de l'extension exacte des foyers lésionnels et de leur sous-type). En effet, dans les différentes études, les patientes ayant eu un cancer contralatéral préalable (*in situ* ou invasif) sont parfois incluses ; de même, la proportion de femmes ayant eu des antécédents familiaux est variable. Or, il est connu que ces deux facteurs peuvent modifier de façon considérable le « risque » de survenue d'un cancer ultérieur. Enfin, les diverses études prennent le plus souvent en compte la survenue d'un cancer infiltrant (quel qu'en soit le type histologique), et bien plus rarement la survenue d'un CCIS ou d'un deuxième CLIS. Cela explique en partie l'hétérogénéité des résultats et les difficultés des comparaisons des séries.

Face à l'incertitude quant à la signification biologique et le réel impact clinique du CLIS et au manque de données de la littérature, l'attitude à adopter face à une néoplasie lobulaire reste à définir. Elle est actuellement partagée entre surveillance et exérèse chirurgicale. Une seule étude a rapporté l'impact de la radiothérapie complémentaire [CUTULI2005A].

1. RESULTATS DE LA SELECTION BIBLIOGRAPHIQUE

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographiques sont présentés dans les annexes 3, 4 et 5.

Au total, 8 études rétrospectives publiées depuis 1990 ont été sélectionnées [CHUBA2005] [HABEL1997] [SALVADORI1991] [ZURRIDA1996] [BODIAN1996] [CLAUS2003] [GOLDSTEIN2001] [LI2006].

Les caractéristiques des études figurent dans le tableau 26 de l'annexe 1.

2. SYNTHESE DES DONNEES DE LA LITTERATURE

L'hétérogénéité des études en termes de population incluse, prise en charge ou de critère de jugement n'a pas permis une analyse globale des données (cf. tableaux 22 et 23 annexe 1).

Globalement, les résultats suivants peuvent être avancés mais avec grande précaution. Deux études, montrent que la récurrence est significativement plus élevée chez la patiente atteinte d'un CLIS ($p \leq 0,05$) par rapport à une population de référence issue des registres de Lombardy entre 1978 et 1981 [SALVADORI1991] [ZURRIDA1996].

3. COMMENTAIRES CLINIQUES ET METHODOLOGIQUES

La trop grande hétérogénéité des études incluses ne permet pas synthétiser les résultats. Leur qualité méthodologique est critiquable, car il s'agit de séries rétrospectives. L'existence d'un biais de sélection ne peut être rejetée. Trois études sont purement descriptives et ne mentionnent pas la significativité statistique des résultats rapportés [BODIAN1996] [CHUBA2005] [HABEL1997]. Par ailleurs, excepté pour l'étude de Chuba *et al.* publiée en 2005 [CHUBA2005], les séries rétrospectives sont antérieures à 1997.

4. CONCLUSION

L'hétérogénéité des études retrouvées ne permet pas de conclure quant à la prise en charge du carcinome lobulaire *in situ*.

5. DISCUSSION

L'absence d'argument *Evidence-Based Medicine* et l'hétérogénéité des pratiques ont conduit à limiter les situations cliniques couvertes dans ce document qui établit, pour la première fois en France, des recommandations de pratique clinique sur la prise en charge du cancer lobulaire *in situ* du sein (CLIS).

Les recommandations établies sont principalement issues du consensus d'experts (experts du groupe de travail et relecteurs) du fait du manque de données de la littérature.

Les situations cliniques envisagées sont les LIN1, LIN2, LIN3 classique (non pléomorphe et absence de nécrose et sans bague à chaton après examen de la pièce opératoire) et les LIN3 pléomorphe ou avec nécrose ou en bague à chaton après examen de la pièce opératoire définis d'après la classification établie par l'OMS en 2003 [TAVASSOLI2003] (cf. Classification proposée par l'OMS des lésions lobulaires en LIN (*lobular intraepithelial neoplasia*)). Bien que les LIN3 soient peu fréquents (5 % des cas), les recommandations établies pourront ensuite être étendues aux cas plus fréquents de ces mêmes lésions associées à du carcinome infiltrant.

Les recommandations établies pour la prise en charge diagnostique du cancer canalaire *in situ* du sein (CCIS) sont applicables aux formes lobulaires *in situ* (CLIS).

En revanche, la prise en charge thérapeutique diffère et les principaux points de discussion sont :

- la prise en compte du statut des marges dans le choix du traitement sachant que sa valeur pronostique n'est pas démontrée dans le CLIS et que la notion de marge saine n'est pas définie ;
- l'indication de la radiothérapie pour les LIN3 pléomorphes ou avec nécrose ou en bague à chaton après examen de la pièce opératoire. Cette indication reste difficile à définir et reste donc optionnelle pour les LIN3 après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire. Quelle attitude adopter lorsque les berges ne sont pas saines après excision du contingent pléomorphe ou que la reprise est impossible ou refusée par la patiente, voire que les berges sont saines mais le LIN3 agressif ? Si une radiothérapie est indiquée, quel serait son schéma ? Les données de la littérature pour répondre à ces questions sont insuffisantes. Une radiothérapie peut se justifier s'il s'agit d'une forme réellement précancéreuse pouvant être étendue avec des *gaps* au-delà du foyer initial (comme l'intracanaulaire) ou sachant que le risque de retrouver de l'invasif associé au LIN3 pléomorphe est de 25 % [CHIVUKULA2008] ;
- la question de la relecture anatomopathologique dans un centre de référence et d'une réunion de concertation pluridisciplinaire régionale pour les LIN3 pléomorphes compte tenu de leur rareté ;
- le manque de données concernant les indications de l'IRM et de l'hormonothérapie.

Les experts ont identifié 5 questions concernant la prise en charge du CLIS :

1. Quelle attitude adopter après la découverte d'une néoplasie lobulaire sur une biopsie (microbiopsie ou macrobiopsie) ?
2. Quelle attitude adopter après une exérèse chirurgicale d'un ou de plusieurs foyers de LIN ?
3. Quelle est la place de l'hormonothérapie dans la prise en charge du LIN ?
4. Quelle est la place de la radiothérapie dans la prise en charge du LIN ?
5. Quelles doivent être les modalités de la surveillance ?

Nombre de ces questions restent posées et les données de la littérature font défaut. Pour répondre à ces questions, les experts spécialistes de cette pathologie proposent la création d'un observatoire national, comme pour le CCIS [CUTULI2009] qui permettrait de recenser ces cas cliniques, leurs prises en charge et leur devenir sur la base des résultats d'une grande étude multicentrique rétrospective nationale publiée sous forme de résumé [CUTULI2006].

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES CITEES POUR LE CLIS

[ANDERSON2002] Anderson BO, Rinn K, Georgian-Smith D, Lawton T, Li CI, Moe RE. Lobular carcinoma in situ. In : Silverstein MJ, Recht A, Lagios M, MD eds, eds. Ductal carcinoma of the breast, 2d. 2d ed ed. Lippincott, Philadelphia: 2002. p. 364-615.

[BIBEAU2005] Bibeau F, Borrelly C, Chateau MC, Saingra B, Lemanski C, Masson B et al. Données récentes sur les néoplasies lobulaires du sein: le point de vue du pathologiste. Bull Cancer 2005;92(5):453-8.

[BODIAN1996] Bodian CA, Perzin KH, Lattes R. Lobular neoplasia. Cancer 1996;78(5):1024-34.

[CHIVUKULA2008] Chivukula M, Haynik DM, Brufsky A, Carter G, Dabbs DJ. Pleomorphic lobular carcinoma in situ (PLCIS) on breast core needle biopsies: clinical significance and immunoprofile. Am J Surg Pathol 2008;32(11):1721-6.

[CHUBA2005] Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Shamsa F et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. J Clin Oncol 2005;23(24):5534-41.

[CLAUS2003] Claus EB, Stowe M, Carter D, Holford T. The risk of a contralateral breast cancer among women diagnosed with ductal and lobular breast carcinoma in situ: data from the Connecticut Tumor Registry. Breast 2003;12(6):451-6.

[CUTULI2007] Cutuli B, Bibeau F, Chateau MC, Poizat F, Esslimani-Sahla M, Gutowski M et al. Les lésions lobulaires in situ : cancer ou lésion à risque ? La Lettre Du Sénologue 2007;38(Octobre-novembre-décembre 2007).

[CUTULI2005A] Cutuli B, de LB, Quetin P, Mery E. Breast-conserving surgery and radiotherapy: a possible treatment for lobular carcinoma in situ? Eur J Cancer 2005;41(3):380-5.

[CUTULI2006] Cutuli B, Hernandez J, Kirova Y, Levy C, Lemanski C, Charra-Brunaud C et al. Lobular carcinoma in situ (LCIS) indolent disease or precursor of invasive breast cancer ? Analysis of 330 cases. 29 th San Antonio Breast Cancer Symposium; 2006. (abstr General Session 5 - [31]).

[CUTULI2009] Cutuli B, Lemanski C, Fourquet A, de LB, Giard S, Meunier A et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy vs mastectomy for ductal carcinoma in situ: French Survey experience. Br J Cancer 2009;100(7):1048-54.

[FOOTE1941] Foote FW, Stewart CC. Lobular carcinoma in situ : a rare form of mammary cancer. Am J Pathol 1941;17:491-5.

[GOLDSTEIN2001] Goldstein NS, Kestin LL, Vicini FA. Clinicopathologic implications of E-cadherin reactivity in patients with lobular carcinoma in situ of the breast. Cancer 2001;92(4):738-47.

[HAAGENSEN1978] Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. Cancer 1978;42(2):737-69.

[HABEL1997] Habel LA, Moe RE, Daling JR, Holte S, Rossing MA, Weiss NS. Risk of contralateral breast cancer among women with carcinoma in situ of the breast. Ann Surg 1997;225(1):69-75.

[LAKHANI2006] Lakhani SR, Audretsch W, Cleton-Jensen AM, Cutuli B, Ellis I, Eusebi V et al. The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Eur J Cancer 2006;42(14):2205-11.

[LI2006] Li CI, Malone KE, Saltzman BS, Daling JR. Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988-2001. Cancer 2006;106(10):2104-12.

[PAGE2005] Page DL, Simpson JF. What is atypical lobular hyperplasia and what does it mean for the patient? J Clin Oncol 2005;23(24):5432-3.

[RAMPAUL2006] Rampaul RS, Pinder SE, Robertson JF, Ellis IO. Lobular neoplasia in preneoplasia of the breast. In . W. Boecker, Elsevier-Saunders ed. Munich: 2006. p. 466-83.

[SALVADORI1991] Salvadori B, Bartoli C, Zurrada S, Delledonne V, Squicciarini P, Rovini D et al. Risk of invasive cancer in women with lobular carcinoma in situ of the breast. Eur J Cancer 1991;27(1):35-7.

[SIGALZAFRANI2003] Sigal-Zafrani B, Fourquet A, Vincent-Salomon A, Freneaux P, Genin P, Rosty C et al. Evaluation des limites d'exérèse chirurgicale en pathologie mammaire. Risque de maladie résiduelle. Cancer Radiother 2003;7 Suppl 1120s-123s, 2003 Nov.

[TAVASSOLI2003] Tavassoli FA, Millis RR, Boeckert W, Lakhani SR. Lobular neoplasia. In : Tumors of the breast and female genital organs. World Health Organisation Classification of tumors. Tavassoli FA, Devilee P, eds ed. Lyon : IARC Press: 2003. p. 60-4.

[ZURRIDA1996] Zurrada S, Bartoli C, Galimberti V, Raselli R, Barletta L. Interpretation of the risk associated with the unexpected finding of lobular carcinoma in situ. Ann Surg Oncol 1996;3(1):57-61.

AUTRES REFERENCES CITEES DANS LE DOCUMENT

- [ANON2003] Société française de radiologie, ed. ACR BI-RADS, Breast imaging and reporting Data system. Atlas d'imagerie du sein, mammographie, ultrasons, imagerie par résonance magnétique. 2ième édition (fondée sur la 4ième édition américaine) ed. 2003.
- [AETMIS2006] AETMIS, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. Macrobiopsie mammaire par aspiration [online]. 2006.
- [ANDERSON2002] Anderson BO, Rinn K, Georgian-Smith D, Lawton T, Li CI, Moe RE. Lobular carcinoma in situ. In : Silverstein MJ, Recht A, Lagios M, MD eds, eds. Ductal carcinoma of the breast, 2d. 2d ed ed. Lippincott, Philadelphia: 2002. p. 364-615.
- [BAXTER2004] Baxter NN, Virnig BA, Durham SB, Tuttle TM. Trends in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. J Natl Cancer Inst 2004;96(6):443-8.
- [BENDAVID2007] Ben-David MA, Sturtz DE, Griffith KA, Douglas KR, Hayman JA, Lichter AS et al. Long-term results of conservative surgery and radiotherapy for ductal carcinoma in situ using lung density correction: the University of Michigan experience. Breast J 2007;13(4):392-400.
- [BIJKER2006] Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van H, I, Julien JP et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. J Clin Oncol 2006;24(21):3381-7.
- [BIJKER2001] Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. J Clin Oncol 2001;19(8):2263-71.
- [BIJKER2002] Bijker N, Peterse JL, Fentiman IS, Julien JP, Hart AA, Avril A et al. Effects of patient selection on the applicability of results from a randomised clinical trial (EORTC 10853) investigating breast-conserving therapy for DCIS. Br J Cancer 2002;87(6):615-20.
- [BONAÏTEPELLIÉ2008] Bonaïti-pellié C, Andrieu N, Arveux P, Bonadona V, Buecher B, Delpech M et al. Rapport sur l'estimation des besoins de la population pour les 10 années à venir en termes d'accès aux consultations et aux tests d'oncogénétique [online]. Institut national du cancer, Agence sanitaire et scientifique chargée de coordonner la politique de lutte contre le cancer en France, eds. 2008. Available: URL: http://www.e-cancer.fr/v1/index.php?option=com_redaction&Itemid=153&task=voiritemfo&id=2370.
- [BORNSTEIN1991] Bornstein BA, Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, Cady B, Koufman C et al. Results of treating ductal carcinoma in situ of the breast with conservative surgery and radiation therapy. Cancer 1991;67(1):7-13.
- [BOYAGES1999] Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. Cancer 1999;85(3):616-28.
- [CATALIOTTI1992] Cataliotti L, Distanti V, Ciatto S, Bianchi S, Pacini P, Simoncini R et al. Intraductal breast cancer: review of 183 consecutive cases. Eur J Cancer 1992;28A(4-5):917-20.
- [CHUWA2008] Chuwa EW, Tan VH, Tan PH, Yong WS, Ho GH, Wong CY. Treatment for ductal carcinoma in situ in an Asian population: outcome and prognostic factors. ANZ J Surg 2008;78(1-2):42-8.
- [CORNFIELD2004] Cornfield DB, Palazzo JP, Schwartz GF, Goonewardene SA, Kovatich AJ, Chervoneva I et al. The prognostic significance of multiple morphologic features and biologic markers in ductal carcinoma in situ of the breast: a study of a large cohort of patients treated with surgery alone. Cancer 2004;100(11):2317-27.
- [COX2001] Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, Salud C, Ku NN, Dupont E et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? Am Surg 2001;67(6):513-9.
- [CUTULI2001] Cutuli B, Cohen-Solal-le Nir C, De Lafontan B, Mignotte H, Fichet V, Fay R et al. Ductal carcinoma in situ of the breast results of conservative and radical treatments in 716 patients. Eur J Cancer 2001;37(18):2365-72.
- [CUTULI2002] Cutuli B, Cohen-Solal-le Nir C, De Lafontan B, Mignotte H, Fichet V, Fay R et al. Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ of the breast: the French Cancer Centers' experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53(4):868-79.
- [CUTULI2004] Cutuli B, Fay R, Cohen-Solal-Le Nir C, De Lafontan B, Mignotte H, Servent V et al. Carcinome canalaire in situ du sein. Analyse de 882 cas. Presse Med 2004;33(2):83-9.
- [CUTULI2005] Cutuli B, Fourquet A, Luporsi E, Arnould L, Caron Y, Cremoux P et al. Recommandations pour la pratique clinique: Standards, Options et Recommandations 2004 pour la prise en charge des carcinomes

canalaires in situ du sein (rapport abrégé). Bull Cancer 2005;92(2):155-68.

[CUTULI2009] Cutuli B, Lemanski C, Fourquet A, de LB, Giard S, Meunier A et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy vs mastectomy for ductal carcinoma in situ: French Survey experience. Br J Cancer 2009;100(7):1048-54.

[CUTULI1992] Cutuli BF, Florentz P, Lacroze M, Dilhuydy JM, Allavena C, De Lafontan B et al. Cancer du sein chez l'homme: étude de 15 cas de carcinome canalaire in situ (CCIS) pur. Bull Cancer 1992;79(11):1045-53.

[DEROOS2005] de Roos MA, de Bock GH, Baas PC, de ML, Wiggers T, de VJ. Compliance with guidelines is related to better local recurrence-free survival in ductal carcinoma in situ. Br J Cancer 2005;93(10):1122-7.

[DUNNE2009] Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. J Clin Oncol 2009;27(10):1615-20.

[EMDIN2006] Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, Sandelin K, Arnesson LG, Nordgren H et al. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Acta Oncol 2006;45(5):536-43.

[FISHER1993] Fisher B, Costantino J, Redmond C, Fisher E, Margolese R, Dimitrov N et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. N Engl J Med 1993;328(22):1581-6.

[FISHER1998] Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J Clin Oncol 1998;16(2):441-52.

[FISHER2001] Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. Semin Oncol 2001;28(4):400-18.

[FISHER1995] Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Palekar AS, Redmond C, Mamounas E. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborating Investigators. Cancer 1995;75(6):1310-9.

[FISHER1999] Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Costantino J, Fisher B, Paik S et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. Cancer 1999;86(3):429-38.

[FISHER2007] Fisher ER, Land SR, Saad RS, Fisher B, Wickerham DL, Wang M et al. Pathologic variables predictive of breast events in patients with ductal carcinoma in situ. Am J Clin Pathol 2007;128(1):86-91.

[FISHER1991] Fisher ER, Leeming R, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Conservative management of intraductal carcinoma (DCIS) of the breast. Collaborating NSABP investigators. J Surg Oncol 1991;47(3):139-47.

[FOWBLE1997] Fowble B, Hanlon AL, Fein DA, Hoffman JP, Sigurdson ER, Patchefsky A et al. Results of conservative surgery and radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ (DCIS). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;38(5):949-57.

[GUERRIERIGONZAG2009] Guerrieri-Gonzaga A, Botteri E, Rotmensz N, Bassi F, Intra M, Serrano D et al. Ductal Intraepithelial Neoplasia: Postsurgical Outcome for 1,267 Women Cared for in One Single Institution over 10 Years. Oncologist 2009;14(3):201-12.

[HAS2009] HAS, Haute autorité de santé. Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégional préthérapeutique du cancer du sein. Note de cadrage. [online]. Service Evaluation des actes professionnels, ed. 2009. Available: URL: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_830196/place-de-lirm-mammaire-dans-le-bilan-dextension-locoregional-pre-therapeutique-du-cancer-du-sein-note-de-cadrage.

[HIRAMATSU1995] Hiramatsu H, Bornstein BA, Recht A, Schnitt SJ, Baum JK, Connolly JL et al. Local Recurrence After Conservative Surgery and Radiation Therapy for Ductal Carcinoma in Situ. Cancer J Sci Am 1995;1(1):55.

[HOLMBERG2008] Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, Ringberg A, Arnesson LG, Sandelin K et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. J Clin Oncol 2008;26(8):1247-52.

[HOUGHTON2003] Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. Lancet 2003;362(9378):95-102.

[INTRA2008] Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years. Ann Surg 2008;247(2):315-9.

[JULIEN2000] Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the

EORTC randomised phase III trial 10853. *Lancet* 2000;355(9203):528-33.

[KERLIKOWSKE2003] Kerlikowske K, Molinaro A, Cha I, Ljung BM, Ernster VL, Stewart K et al. Characteristics associated with recurrence among women with ductal carcinoma in situ treated by lumpectomy. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(22):1692-702.

[KESTIN2000] Kestin LL, Goldstein NS, Lacerna MD, Balasubramaniam M, Martinez AA, Rebner M et al. Factors associated with local recurrence of mammographically detected ductal carcinoma in situ in patients given breast-conserving therapy. *Cancer* 2000;88(3):596-607.

[KHAKPOUR2006] Khakpour N, Zager JS, Yen T, Stephens T, Kuerer HM, Singletary ES et al. The role of ultrasound in the surgical management of patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast J* 2006;12(3):212-5.

[KUHLE2007] Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 2007;370(9586):485-92.

[KUSKE1993] Kuske RR, Bean JM, Garcia DM, Perez CA, Andriole D, Philpott G et al. Breast conservation therapy for intraductal carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26(3):391-6.

[LEE2006] Lee LA, Silverstein MJ, Chung CT, Macdonald H, Sanghavi P, Epstein M et al. Breast cancer-specific mortality after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma-in-situ of the breast. *Am J Surg* 2006;192(4):416-9.

[LEHMAN2007] Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356(13):1295-303.

[LEONARD2004] Leonard GD, Swain SM. Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(12):906-20.

[LI2002] Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Changing incidence of lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2002;75(3):259-68.

[MACDONALD2005] Macdonald HR, Silverstein MJ, Mabry H, Moorthy B, Ye W, Epstein MS et al. Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. *Am J Surg* 2005;190(4):521-5.

[MCCORMICK1991] McCormick B. Radiotherapy in breast cancer. *Curr Opin Oncol* 1991;3(6):1002-7.

[MEIJNEN2008] Meijnen P, Oldenburg HS, Peterse JL, Bartelink H, Rutgers EJ. Clinical outcome after selective treatment of patients

diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2008;15(1):235-43.

[MILLIS2004] Millis RR, Pinder SE, Ryder K, Howitt R, Lakhani SR. Grade of recurrent in situ and invasive carcinoma following treatment of pure ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Cancer* 2004;90(8):1538-42.

[MIRZA2000] Mirza NQ, Vlastos G, Meric F, Sahin AA, Singletary SE, Newman LA et al. Ductal carcinoma-in-situ: long-term results of breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2000;7(9):656-64.

[MOKBEL2006] Mokbel K, Cutuli B. Heterogeneity of ductal carcinoma in situ and its effects on management. *Lancet Oncol* 2006;7(9):756-65.

[MONTEAU2009] Monteau A, Sigal-Zafrani B, Kirova YM, Fourchotte V, Bollet MA, Vincent-Salomon A et al. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast With Close or Focally Involved Margins Following Breast-Conserving Surgery: Treatment With Reexcision or Radiotherapy With Increased Dosage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009.

[NEKHLYUDOV2006] Nekhlyudov L, Kroenke CH, Jung I, Holmes MD, Colditz GA. Prospective changes in quality of life after ductal carcinoma-in-situ: results from the Nurses' Health Study. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2822-7.

[OMLIN2006] Omlin A, Amichetti M, Azria D, Cole BF, Fournier P, Poortmans P et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 2006;7(8):652-6.

[PARTRIDGE2008] Partridge A, Adloff K, Blood E, Dees EC, Kaelin C, Golshan M et al. Risk perceptions and psychosocial outcomes of women with ductal carcinoma in situ: longitudinal results from a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(4):243-51.

[PINSKY2007] Pinsky RW, Rebner M, Pierce LJ, Ben-David MA, Vicini F, Hunt KA et al. Recurrent cancer after breast-conserving surgery with radiation therapy for ductal carcinoma in situ: mammographic features, method of detection, and stage of recurrence. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(1):140-4.

[PISANO2005] Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353(17):1773-83.

[PISANO2008] Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, Baum JK, Acharyya S, Cormack JB et al. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology* 2008;246(2):376-83.

[RAKOVITCH2007] Rakovitch E, Pignol JP, Hanna W, Narod S, Spayne J, Nofech-Mozes S et

al. Significance of multifocality in ductal carcinoma in situ: outcomes of women treated with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2007;25(35):5591-6.

[RINGBERG2007] Ringberg A, Nordgren H, Thorstensson S, Idvall I, Garmo H, Granstrand B et al. Histopathological risk factors for ipsilateral breast events after breast conserving treatment for ductal carcinoma in situ of the breast--results from the Swedish randomised trial. *Eur J Cancer* 2007;43(2):291-8.

[ROMERO2004] Romero L, Klein L, Ye W, Holmes D, Soni R, Silberman H et al. Outcome after invasive recurrence in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2004;188(4):371-6.

[SAHOO2005] Sahoo S, Recant WM, Jaskowiak N, Tong L, Heimann R. Defining negative margins in DCIS patients treated with breast conservation therapy: The University of Chicago experience. *Breast J* 2005;11(4):242-7.

[SAKORAFAS2008] Sakorafas GH, Farley DR, Peros G. Recent advances and current controversies in the management of DCIS of the breast. *Cancer Treat Rev* 2008;34(6):483-97.

[SCHOUTENVANDERV2006] Schouten van der Velden AP, Peeters PH, Koot VC, Hennipman A. Local recurrences after conservative treatment of ductal carcinoma-in-situ of the breast without radiotherapy: the effect of age. *Ann Surg Oncol* 2006;13(7):990-8.

[SCHOUTENVANDERV2007] Schouten van der Velden AP, van VR, Van Dijck JA, Leer JW, Wobbles T. Local recurrences after different treatment strategies for ductal carcinoma in situ of the breast: a population-based study in the East Netherlands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):703-10.

[SCHWARTZ1997] Schwartz GF. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ: The consensus conference committee. *Cancer* 1997;80(9):1798-802.

[SHELLEY2006] Shelley W, McCreedy D, Holloway C, Trudeau M, Sinclair S, Breast Cancer Disease Site Group. Management of ductal carcinoma in situ of the breast : a clinical practice guideline [online]. 2006.

[SIGALZAFRANI2004] Sigal-Zafrani B, Lewis JS, Clough KB, Vincent-Salomon A, Fourquet A, Meunier M et al. Histological margin assessment for breast ductal carcinoma in situ: precision and implications. *Mod Pathol* 2004;17(1):81-8.

[SIKAND2005] Sikand K, Lee AH, Pinder SE, Elston CW, Ellis IO. Sections of the nipple and quadrants in mastectomy specimens for carcinoma are of limited value. *J Clin Pathol* 2005;58(5):543-5.

[SILVERSTEIN2002] Silverstein MJ. Melvin J. Silverstein M, ed. Ductal carcinoma in situ of the breast. Lippincott Williams et Wilkins; 2002.

[SILVERSTEIN2003] Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2003;186(4):337-43.

[SMITH2006] Smith BD, Haffty BG, Buchholz TA, Smith GL, Galusha DH, Bekelman JE et al. Effectiveness of radiation therapy in older women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(18):1302-10.

[SOLIN2001] Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Haffty B, Taylor M, McCormick B et al. Mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive breast irradiation: long-term outcome and prognostic significance of patient age and margin status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(4):991-1002.

[SOLIN2005A] Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Taylor M, Haffty B, Strom EA et al. Salvage treatment for local or local-regional recurrence after initial breast conservation treatment with radiation for ductal carcinoma in situ. *Eur J Cancer* 2005;41(12):1715-23.

[SOLIN2005] Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Taylor M, Olivetto IA, Haffty B et al. Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2005;103(6):1137-46.

[SOLIN1990] Solin LJ, Fowble BL, Schultz DJ, Yeh IT, Kowalyszyn MJ, Goodman RL. Definitive irradiation for intraductal carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(4):843-50.

[SOLIN1996] Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, Amalric R, Recht A, Bornstein BA et al. Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1996;14(3):754-63.

[SOLIN2008] Solin LJ, Orel SG, Hwang WT, Harris EE, Schnall MD. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2008;26(3):386-91.

[VAPIWALA2006] Vapiwala N, Harris E, Hwang WT, Solin LJ. Long-term outcome for mammographically detected ductal carcinoma in situ managed with breast conservation treatment: prognostic significance of reexcision. *Cancer J* 2006;12(1):25-32.

[VARGAS2005] Vargas C, Kestin L, Go N, Krauss D, Chen P, Goldstein N et al. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1514-21.

[VIANI2007] Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, DeFendi LI, Soares FV, Leon PG et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ : a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 2007;2:28-40.

[VICINI2001] Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS, Baglan KL, Pettinga JE, Martinez AA. Relationship between excision volume, margin status, and tumor size with the development of local recurrence in patients with ductal carcinoma-in-situ treated with breast-conserving therapy. *J Surg Oncol* 2001;76(4):245-54.

[VICINI2000] Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS, Chen PY, Pettinga J, Frazier RC et al. Impact of young age on outcome in patients with ductal carcinoma-in-situ treated with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2000;18(2):296-306.

[VISVANATHAN2009] Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P, Col NF, Ropka M, Collyar D et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3235-58.

[WARREN2005] Warren JL, Weaver DL, Bocklage T, Key CR, Platz CE, Cronin KA et al. The frequency of ipsilateral second tumors after breast-conserving surgery for DCIS: a population based analysis. *Cancer* 2005;104(9):1840-8.

[WENG2000] Weng EY, Juillard GJ, Parker RG, Chang HR, Gornbein JA. Outcomes and factors impacting local recurrence of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2000;88(7):1643-9.

[WONG2006] Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, Gadd MA, Gelman R, Lester SC et al. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2006;24(7):1031-6.

[YIN1997] Yin XP, Li XQ, Neuhauser D, Evans JT. Assessment of surgical operations for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Technol Assess Health Care* 1997;13(3):420-9

GROUPE DE TRAVAIL ET GROUPE DE RELECTURE

Membres du groupe de travail - comité rédacteur

Bruno Cutuli, oncologue radiothérapeute, Polyclinique de Courlancy, Reims (coordonnateur)
Laurent Arnould, pathologiste, Centre George François Leclerc, Dijon
Béatrice Barreau, radiodiagnosticien, Centre Futura, Anglet
Jean-Pierre Bellocq, pathologiste, CHU, Strasbourg
Pascal Bonnier, gynécologue oncologue, Institut de chirurgie et d'oncologie gynécologique et mammaire, Hôpital Beaugard, Marseille
Alain Fignon, chirurgien gynécologue obstétricien, Clinique de l'Alliance, Saint-Cyr
Eric Fondrinier, chirurgien, Centre Sein Godinot, Reims
Alain Fourquet, radiothérapeute, Institut Curie, Paris
Claire Lemanski, radiothérapeute, Centre Val d'Aurelle, Montpellier
Anne Lesur, oncologue sénologue, Centre Alexis Vautrin, Vandœuvre-les-Nancy
Brigitte Sigal-Zafrani, pathologiste, Institut Curie, Paris
Christine Tunon de Lara, chirurgien gynécologue, Institut Bergonié, Bordeaux

Les membres du groupe de travail ont effectué une déclaration publique des conflits d'intérêts « grille de dépistage des conflits d'intérêts » de l'Institut national du cancer, www.e-cancer.fr. Aucun membre du groupe de travail n'a déclaré d'intérêt majeur (définition des intérêts disponible dans le document « grille de dépistage des conflits d'intérêts » de l'Institut national du cancer, www.e-cancer.fr).

Membres du groupe de relecture

Nicolas Albin, oncologue Médical, Clinique Mathilde, Rouen
Jérôme Blanchot, gynécologue Obstétricien, Centre Eugène Marquis, Rennes
Martine Boisserie-Lacroix, radiologue, CHU Saint André et Institut Bergonié, Bordeaux
Pascal Cherel, radiologue, Centre René Huguenin, Saint-Cloud
Bruno Coudert, oncologue Médical, Centre Georges François Leclerc, Dijon
Corinne Couteau, oncologue Médical, Hôpital Joseph Ducuing, Toulouse
Florence Dalenc, oncologue Médical, Institut Claudius Regaud, Toulouse
Marc Espié, oncologue Médical, Hôpital Saint-louis, Paris
Véronique Fermeaux, anatomopathologiste, CHU Dupuytren, Limoges
Jean Marc Ferrero, oncologue Médical, Centre Antoine Lacassagne, Nice
François Gallon, gynécologue Obstétricien, Hôpital Maternité, Metz
Jean-Pierre Ghnassia, anatomopathologiste, Centre Paul Strauss, Strasbourg
Sylvia Giard-Lefevre, chirurgien, Centre Oscar Lambret, Lille
Olivier Graesslin, gynécologue Obstétricien, CHU de Reims, Reims
Séverine Guarnieri, radiothérapeute, Centre Marie Tubiana, Caen
Lydie Jallais, anatomopathologiste, Cabinet médical, Tours
Pierre Kerbrat, oncologue Médical, Centre Eugène Marquis, Rennes
Richard Lefebvre Des Nottes, gynécologue obstétricien, Polyclinique du Littoral, Saint Brieuc
Arlette Lemoüel, radiologue, CHU Besançon, Besançon
Christelle Levy, radiothérapeute, Centre François Baclesse, Caen
Yolande Maissonnette-Escot, gynécologue Obstétricien, CHU Besançon, Besançon
Jean-Luc Manenc, chirurgien, Clinique Cours Dillon, Toulouse

Louis Mauriac, oncologue Médical, Institut Bergonié, Bordeaux
Georges Noel, radiothérapeute, Centre Paul Strauss, Strasbourg
Monique Pons-Escabasse, Ligue nationale contre le cancer, Comité patients
François Rocher, radiothérapeute, Centre de radiothérapie du Parc, Châlon-sur-saône
Jean-François Rodier, chirurgien, Centre Paul Strauss, Strasbourg
Maryam Saadte, radiologue, SEL de Radiologie, Nancy
Jean-Loup Sautiere, gynécologue obstétricien, CHU Besançon, Besançon
Jean-Yves Seror, radiologue, Centre d’Imagerie Médicale Duroc, Paris
Anne Tardivon, radiologue, Institut Curie, Paris
Didier Touche, radiologue, Centre Sein Godinot, Reims
Xavier Zasadny, radiothérapeute, Clinique Chénieux, Limoges
Laurent Zerat, anatomopathologiste, Laboratoire Lavergne, Paris

Coordination

Sophie Rousmans, méthodologiste, département des recommandations pour les professionnels de santé, Institut National du Cancer, Boulogne-Billancourt
Lise Bosquet, responsable des méthodologistes et des documentalistes, département des recommandations pour les professionnels de santé, Institut National du Cancer, Boulogne-Billancourt
Valérie Mazeau-Woynar, médecin, responsable du département des recommandations pour les professionnels de santé, Institut National du Cancer, Boulogne-Billancourt



52, avenue André Morizet
92513 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél. : +33 (1) 41 10 50 00
Fax : +33 (1) 41 10 50 20
www.e-cancer.fr

Édité par l'Institut National du Cancer
Conception/Réalisation : Institut National du Cancer
Tous droits réservés – Siren : 185 512 777
Impression : Comelli

Ce document est téléchargeable gratuitement sur
www.e-cancer.fr



Institut National du Cancer
Département des recommandations
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
Pour tout contact : publications@institutcancer.fr
